

**Stellenwert epidemiologischer,
klinischer und labordiagnostischer
Parameter
bei der Diagnose
importierter Helminthiasen**

**Pamela Perona
2015**

Aus der
Abteilung für Infektions- und Tropenmedizin
(Leiter: Prof. Dr. med. Thomas Löscher)
Medizinische Klinik und Poliklinik IV
(Direktor: Prof. Dr. med. Martin Reincke)
Klinikum der Ludwig-Maximilians-Universität München

**Stellenwert epidemiologischer, klinischer und
labordiagnostischer Parameter
bei der Diagnose
importierter Helminthiasen**

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Pamela Perona
aus Coburg
2015

**Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München**

Berichterstatter:

Prof. Dr. med. H.D. Nothdurft

Mitberichterstatter:

Prof. Dr. Rainer Haas

Prof. Dr. Philip Bufler

Prof. Dr. Daniel Teupser

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter:

PD Dr. med. KH. Herbinger

Dekan:

Prof. Dr. med. Dr.h.c. Maximilian Reiser,
FACR, FRCR

Tag der mündlichen Prüfung:

16.04.2015

Für meine Familie

Ein Wurm ergötzt ein Kind, ein gelber Kot die Alten
man will ihn mit Gewalt erhalten und behalten
Das Kind hat kurze Lust, der Alte kleine Freude
sobald nur Wurm und Gold dahin sind, weinen beide.
(Barthold Heinrich Brockes)

INHALTSVERZEICHNIS

1.	EINLEITUNG	1
1.1.	Helminthiasen des Menschen	1
1.1.1.	Taxonomie	1
1.1.2.	Entwicklungszyklen und Übertragung	1
1.1.3.	Vorkommen und Bedeutung	4
1.1.3.1.	Geohelminthen	4
1.1.3.2.	Schistosomiasis	6
1.1.3.3.	Filariosen	6
1.1.4.	Klinisches Bild	7
1.1.5.	Therapieansätze	8
1.2.	Gängige diagnostische Methoden und deren Limitierung	9
1.2.1.	Direkter Nachweis (Goldstandard)	9
1.2.2.	Indirekte Parameter: Eosinophilie und Gesamt-IgE-Erhöhung	10
1.2.2.1.	Bluteosinophilie	10
1.2.2.2.	Gesamt-IgE-Erhöhung	11
1.2.3.	Immundiagnostische Verfahren	13
1.3.	Diagnostik importierter Helminthiasen bei Reiserückkehrern und Migranten	14
2.	FRAGESTELLUNG UND ZIELSETZUNG	16
3.	MATERIAL UND METHODEN	17
3.1.	Datenbank	17
3.1.1.	Aufbau	17
3.1.2.	Dateneingabe	17
3.1.2.1.	Erhebung demographischer und anamnestischer Daten	18
3.1.2.2.	Erhebung der Laborergebnisse	19
3.1.3.	Screening der Datenbank	19
3.2.	Auswahl der Studienpopulation	20
3.2.1.	Patientengruppe	20
3.2.2.	Kontrollgruppe	20
3.2.3.	Einfache Patientenseren und Kontrollseren	20
3.2.4.	Patientenseren mit Mischinfektionen	20
3.3.	Labormethoden	21
3.3.1.	Direkte Nachweisverfahren und Anreicherungsverfahren	21
3.3.1.1.	MIFC (Merthiolate-Iodine-Formaldehyde-Concentration)-Anreicherung	21
3.3.1.2.	Koprokult	21
3.3.1.3.	Sediment (Urin, Duodenalsaft) und Sammelsediment (Urin)	21
3.3.1.4.	Filarienanreicherung (Formalin-Essigsäure-Anreicherung)	21

3.3.1.5.	Hautsnip	22
3.3.2.	Indirekte Verfahren: Bestimmung von Eosinophilenzahl und Gesamt-IgE	22
3.3.2.1.	Differentialblutbild und Eosinophilenbestimmung	22
3.3.2.2.	Serum-IgE-Bestimmung	22
3.3.3.	Immundiagnostische Verfahren	23
3.3.3.1.	Antigene	23
3.3.3.1.1.	In der Routinediagnostik etablierte Antigene	24
3.3.3.1.1.1.	<i>Schistosoma mansoni</i>	24
3.3.3.1.1.2.	<i>Dirofilaria immitis</i> und <i>Onchocerca volvulus</i>	24
3.3.3.1.1.3.	<i>Fasciola hepatica</i>	24
3.3.3.1.1.4.	<i>Trichinella spiralis</i>	24
3.3.3.1.1.5.	<i>Strongyloides ratti</i>	24
3.3.3.1.1.6.	<i>Toxocara canis</i>	25
3.3.3.1.2.	Neu gewonnene Antigene	25
3.3.3.1.2.1.	<i>Ascaris lumbricoides</i>	25
3.3.3.1.2.2.	<i>Ascaris suum</i>	25
3.3.3.2.	Proteinbestimmung nach Ohnishi (Ohnishi und Barr 1978)	26
3.3.3.3.	Enzyme-linked Immunosorbent Assay (ELISA)	26
3.3.3.4.	Immun-Fluoreszenz-Antikörper-Test (IFAT)	28
3.3.3.5.	Indirekter Hämagglutinationstest (IHA)	29
3.4.	Statistische Methoden	29
4.	ERGEBNISSE	30
4.1.	Allgemeine Beschreibung des Gesamtkollektivs der Patienten der Abteilung für Infektions- und Tropenmedizin der LMU München	30
4.2.	Beschreibung der Studienpopulation	30
4.2.1.	Patientenkollektiv (Fälle)	31
4.2.2.	Kontrollgruppe	33
4.3.	Basisdaten stratifiziert nach Diagnosen	33
4.3.1.	Demographische Daten	33
4.3.1.1.	Geschlechterverteilung	33
4.3.1.2.	Altersverteilung	34
4.3.2.	Herkunft und Reiseanamnese	35
4.3.2.1.	Herkunft der Patienten	35
4.3.2.2.	Reiseziele der Reiserückkehrer	37
4.3.2.3.	Herkunft und Reiseziele der Kontrollgruppe	39
4.3.3.	Anamnestische und klinische Daten	39
4.4.	Indirekte Parameter: Eosinophilie und Gesamt-IgE	44
4.5.	Stellenwert immundiagnostischer Verfahren	50
4.5.1.	Gesamtübersicht der serologischen Ergebnisse	50
4.5.2.	Validität der einzelnen serologischen Tests	51
4.5.2.1.	Schistosomiasis-ELISA	51
4.5.2.2.	Filarien-Serologie	53
4.5.2.2.1.	<i>Dirofilaria immitis</i> -ELISA	54

4.5.2.2.2.	Onchozerkose-ELISA (Oncho_old)	55
4.5.2.2.3.	Onchozerkose-IgG4-ELISA (Oncho_new)	55
4.5.2.3.	Trichinose-ELISA	56
4.5.2.4.	Fasziolose-ELISA	56
4.5.2.5.	Toxocariasis-ELISA	56
4.5.2.6.	Strongyloidiasis-ELISA	56
4.5.2.7.	<i>Ascaris suum</i> -ELISA	58
4.5.2.8.	<i>Ascaris lumbricoides</i> -ELISA	60
4.6	Zusammenfassende Darstellung der Resultate nach Diagnosen	60
4.6.1.	Ankylostomiasis	60
4.6.2.	Askariasis	61
4.6.3.	Filariosen	62
4.6.4.	Schistosomiasis	64
4.6.5.	Strongyloidiasis	65
4.6.6.	Trichuriasis	66
4.6.7.	Fasziolose und Trichinose	67
4.6.8.	Mischinfektionen	67
5.	DISKUSSION	68
5.1.	Interpretation der Ergebnisse nach Diagnosen	69
5.1.1.	Ankylostomiasis	69
5.1.2.	Askariasis	69
5.1.3.	Filariosen	71
5.1.4.	Schistosomiasis	72
5.1.5.	Strongyloidiasis	73
5.1.6.	Trichuriasis	75
5.1.7.	Fasziolose und Trichinose	76
5.1.8.	Mischinfektionen	76
5.2.	Schlussfolgerungen	77
6.	ZUSAMMENFASSUNG	79
7.	LITERATURVERZEICHNIS	81
8.	ABKÜRZUNGEN	88
9.	DANKSAGUNG	91
10.	ANHANG	92
10.1	Ethikvotum	92
10.2.	Einverständniserklärung	93
10.3.	Eidestattliche Versicherung	94

1. EINLEITUNG

1.1. Helminthiasen des Menschen

Helminthen sind Metazoen mit häufig parasitischer Lebensweise bei einem breiten Spektrum von Wirten. Humanpathogene Helminthen können je nach Spezies sehr unterschiedliche Erkrankungen auslösen. Ob und in welchem Ausmaß es zu Krankheitserscheinungen kommt, hängt dabei nicht nur von der Helminthenspezies, sondern auch von der Befallstärke sowie vom Alter und der Abwehrlage des Infizierten ab. Während Helminthiasen in Deutschland und anderen Industrieländern kaum mehr autochthon verbreitet sind, gehören sie in tropischen und subtropischen Entwicklungsländern aufgrund der besonderen hygienischen und klimatischen Bedingungen zu den häufigsten Infektionen überhaupt, insbesondere bei Kindern. Durch die enorme internationale Reisetätigkeit und Migration nimmt die Bedeutung der Helminthiasen auch in Deutschland wieder zu. Meist handelt es sich hierbei um importierte Infektionen.

1.1.1. Taxonomie

Die für den Menschen bedeutsamen Helminthen zählen zum Stamm der Plattwürmer (Plathelminthes) mit den Klassen Bandwürmer (Cestoda) und Saugwürmer (Trematoda) und zum Stamm der Fadenwürmern (Nematoda). Letztere werden aufgrund ihres runden Querschnitts auch als Rundwürmer bezeichnet. Die wichtigsten Vertreter der humanpathogenen Helminthen sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

1.1.2. Entwicklungszyklen und Übertragung

Die humanpathogenen Helminthen unterscheiden sich insbesondere hinsichtlich ihrer charakteristischen Entwicklungszyklen (siehe Abbildung 1), welche bei fast allen Arten eine sexuelle Vermehrung mit einem Generationswechsel zwischen Adult- und Larvenstadien einschließen. Zestoden und Trematoden sind, von Ausnahmen wie den Schistosomen (Pärchenegel) abgesehen, Zwitter; Nematoden sind getrenntgeschlechtlich. Bei den meisten Arten tritt ein Wirtswechsel auf mit einem Endwirt (Träger adulter Würmer) und einem oder mehreren Zwischenwirten (Träger der Larvenstadien). Je nach Art ist der Mensch als Endwirt oder als Zwischenwirt infiziert; bei einigen Arten (z.B. *Taenia solium*) kann der Mensch sowohl End- als auch Zwischenwirt sein, zum Teil sogar beides gleichzeitig.

Der Mensch kann perkutan (Larvenpenetration der intakten Haut, Übertragung durch blutsaugende Arthropoden), durch peroral aufgenommene embryonierte Eier, aus denen im Darm Larven schlüpfen, oder auch durch den Verzehr von bereits larvenhaltigen Nahrungsmitteln infiziert werden. Die Exposition erfolgt zumeist über kontaminierte Nahrungsmittel oder

Trinkwasser, verunreinigte Gewässer oder Böden, aber auch über Tierkontakte und Arthropodenstiche.

Schädigungen und Krankheitserscheinungen können je nach Art durch Adulte, Eier und/oder Larvenstadien ausgelöst werden und beruhen auf sehr unterschiedlichen Pathomechanismen wie die Auslösung akuter und chronischer Entzündungsreaktionen, Immunmodulation, mechanische Obstruktion, Blutverlust, Malabsorption, Malnutrition, Eisen- und Vitaminmangel. Infektionen mit geringer Befallstärke sind häufig asymptomatisch, können in einigen Fällen jedoch trotzdem zu chronischen Schädigungen und Folgeerkrankungen führen. Die Inkubationszeit bis zum Auftreten von Krankheitserscheinungen ist je nach Art und Befallstärke extrem variabel und reicht von wenigen Tagen bis zu Jahrzehnten. Zu beachten ist die von der Inkubationszeit unabhängige Präpatenzzeit, d. h. die Zeit von der Infektion bis zum Beginn der Ausscheidung von Vermehrungsstadien (Eiern/Larven) mit Stuhl, Urin oder Sputum oder, wie im Falle der Filarien, bis zu ihrem Auftreten im peripheren Blut oder Gewebe (z. B. Haut). Sie variiert je nach Helminthenart zwischen wenigen Wochen bis zu mehreren Jahren und ist insbesondere bei der Diagnostik zu berücksichtigen.

Stamm • Klasse	Ordnung • Überfamilie	Gattung
Plathelminthes • Trematoda	Strigeida	Schistosoma, Bilharziella, Trichobilharzia
	Echinostomida	Fasciola, Fasciolopsis, Echinostoma
	Plagioorchiida	Dicrocoelium, Paragonimus
	Opisthorchiida	Opisthorchis, Clonorchis, Heterophyes, Metagonimus
Plathelminthes • Cestoda	Pseudophyllida	Diphyllbothrium
	Cyclophyllida	Taenia, Echinococcus, Hymenolepis
Nematoda • Secernentea	Rhabditida	Strongyloides
	Strongylida	Ancylostoma, Necator, Trichostrongylus, Angiostrongylus (=Parastrongylus),
	Oxyurida	Enterobius
	Ascaridida	Ascaris, Toxocara, Baylisascaris, Anisakis, Phocanema, Contracaecum
	Spirurida	Filarioidea Wuchereria, Brugia, Loa, Onchocerca, Mansonella, Dirofilaria
		Dracunculoidea Dracunculus
• Adenophorea	Enoplida	Trichuris, Trichinella

Tabelle 1 : Taxonomie der wichtigsten humanpathogenen Helminthen (nach Mehlhorn 2002)

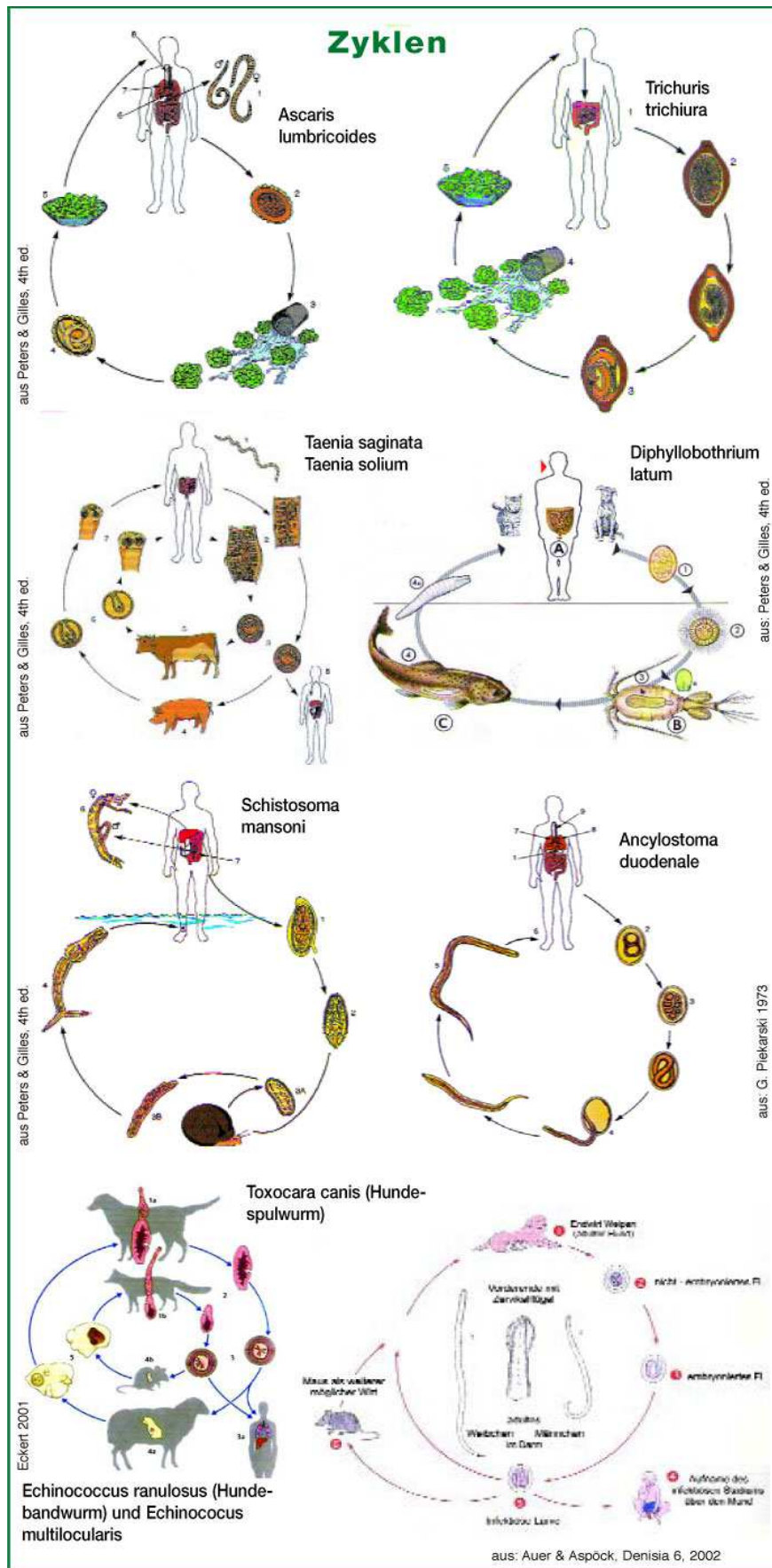


Abbildung 1 : Entwicklungszyklen der wichtigsten humanpathogenen Helminthiasen (Auer und Aspöck 2002)

1.1.3. Vorkommen und Bedeutung

Die Prävalenz der einzelnen Helminthen-Spezies beim Menschen ist extrem unterschiedlich. Man kann davon ausgehen, dass mehr als 99,9% aller Helminthen-Infektionen durch weniger als 30 der mehr als 700 beim Menschen beschriebenen Helminthen-Arten hervorgerufen werden (Aspöck 2006).

Die Weltbevölkerung beträgt gegenwärtig (Januar 2012) etwa 7 Milliarden Menschen. Nach vorsichtiger Schätzung beträgt die Wurmlast der Menschheit (Anzahl der Würmer im Körper) derzeit eine Billion (Hotez 2008). Es gibt jedoch enorme regionale Unterschiede. In den einzelnen Ländern der Nordhemisphäre sind weniger als 5% der Bevölkerung, in vielen Bevölkerungsgruppen weniger als 1% befallen. Hingegen sind in vielen Gebieten der Tropen fast 100% der Bevölkerung infiziert und zwar oft nicht mit nur einer, sondern gleichzeitig mit mehreren Helminthen-Arten.

Die häufigsten Helminthen sind nach Angaben der WHO (WHO 2011): *Ascaris lumbricoides* (ca. 1 Milliarde Menschen befallen), *Ancylostoma duodenale*, *Necator americanus* (ca. 795 Mio.), *Trichuris trichiura* (ca. 740 Mio.), *Enterobius vermicularis* (ca. 400 Mio.), *Schistosoma haematobium* (ca. 115 Mio.), *Wuchereria bancrofti* (ca. 110 Mio.), *Schistosoma mansoni* (ca. 85 Mio.), *Taenia saginata* (ca. 80 Mio.), *Hymenolepis nana* (ca. 75 Mio.), *Strongyloides stercoralis* (ca. 70 Mio.), *Paragonimus westermani* und verwandte Arten (ca. 20 Mio.). Es sterben ca. 300.000 Menschen pro Jahr direkt an den Folgen eines Helminthen-Befalls (WHO 2011). Kaum abschätzbar ist der indirekte Einfluss von Helminthiasen auf den Gesundheitszustand der Bevölkerung in Regionen, in denen Unterernährung und mangelhafte medizinische Betreuung vorherrschen.

Die Zahl der Individuen einer Helminthen-Spezies, die der Mensch beherbergen kann, ist sehr unterschiedlich. *Taenia*-Arten (*Taenia saginata*, *Taenia solium*) treten meist einzeln auf. Hingegen kann ein Mensch mehrere Hundert Spulwürmer oder mehr als tausend Schistosomen-Pärchen beherbergen.

Von besonderer gesundheitspolitischer Bedeutung sind die sog. Geohelminthen (= Soil-transmitted helminths, STHs) sowie die Schistosomiasis (Hotez 2001, Nilanthi 2003). Die Filariosen stellen zwar eine zahlenmäßig kleinere Gruppe von Wurmerkrankungen dar, spielen aber wegen ihrer sehr beeinträchtigenden klinischen Symptomatik eine wesentliche Rolle in der tropenmedizinischen Differentialdiagnostik.

1.1.3.1. Geohelminthen (STH)

Unter Geohelminthen versteht man Helminthen, deren präadulte Stadien sich im Erdboden entwickeln. Der Mensch infiziert sich ohne Zwischenwirt per os durch Eier über verschmutzte Lebensmittel und Trinkwasser (z. B. bei *Ascaris*, *Enterobius*) oder transkutan durch

freilebende Larven (z. B. bei *Ancylostoma*, *Strongyloides*). Eine Liste der wichtigsten humanpathogenen Geohelminthen ist in Tabelle 2 aufgeführt. Hierbei kommt den Spulwürmern (*Ascaris lumbricoides*), den Peitschenwürmern (*Trichuris trichiura*) und den Hakenwürmern (*Ancylostoma duodenale* und *Necator americanus*) eine herausragende Bedeutung zu.

Erreger	Erkrankung	Zahl der Infizierten (geschätzt in Mio.)	Geographische Region
weltweit verbreitete Erreger von übergeordneter Bedeutung			
Ascaris lumbricoides	klassische Spulwurminfektion (Askariasis)	807-1221	
Trichuris trichiura	Peitschenwurminfektion (Trichuriasis)	604-795	
Necator americanus und Ancylostoma duodenale	Hakenwurminfektion (Ankylostomiasis)	576-740	
Strongyloides stercoralis	Zwergfadenwurminfektion (Strongyloidiasis)	30-100	
Enterobius vermicularis	Madenwurminfektion (Enterobiasis, Oxyuriasis)	4-28% der Kinder	
Toxocara canis und Toxocara cati	Viszerale und okuläre Larva migrans	2-80% der Kinder	
Erreger von untergeordneter lokaler Bedeutung			
Ancylostoma braziliense	Kutane Larva migrans		Küstenregionen weltweit
Uncinaria stenocephala	Kutane Larva migrans		Küstenregionen weltweit
Ancylostoma caninum	Eosinophile Enteritis		Australien
Ancylostoma ceylanicum	Hakenwurminfektion		Asien
Baylisascaris procyonis	Eosinophile Meningitis		Nordamerika
Oesophagostomum bifurcum	Knötchenwurminfektion (Oesophagostomiasis)		Westafrika
Strongyloides fuelleborni	„Swollen belly syndrome“		Papua Neu Guinea
Ternidens diminutus	Ternidensiasis		Südliches Afrika

Tabelle 2: Geohelminthosen des Menschen (Bethony 2006)

1.1.3.2. Schistosomiasis

Die Schistosomiasis (auch Bilharziose genannt) ist eine tropische Parasitose, die zwischen den 35. Breitengraden beidseits des Äquators sowohl in der Alten wie in der Neuen Welt vorkommt. Die wichtigsten Vertreter sind *S. haematobium*, *S. mansoni* und *S. japonicum*. Insgesamt gibt es etwa 15 Arten der Gattung *Schistosoma*. Die meisten sind für den Menschen apathogen. Zwischenwirte sind aquatische Schnecken, unter anderem der Gattungen *Bulinus*, *Biomphalaria* und *Oncomelania* (Löscher 2010).

Nach Einschätzung der WHO ist die Schistosomiasis auf Grund ihrer individuellen und sozio-ökonomischen Krankheitsfolgen nach der Malaria die bedeutsamste parasitäre Infektion (WHO 2012). Man schätzt, dass weltweit 230 Millionen Menschen in 77 Ländern infiziert sind. Durch ihre Lebensumstände sind weitere 600 Millionen exponiert. Ländliche Gebiete sind dabei besonders betroffen. Unter ungenügenden Hygienebedingungen kann die Schistosomiasis jedoch auch in urbanen Populationen auftreten. Zwei weitere Verbreitungsfaktoren sind die multiplen subklinischen Verläufe und die oftmals protrahierte Symptomatik, was auch die Einschätzung der realen Durchseuchungsrate verfälscht.

S. haematobium findet sich vor allem in Afrika, dem östlichen Mittelmeerraum, der arabischen Halbinsel, den Inseln des Indischen Ozeans, West Asien und fokalen Herden in Indien. *S. mansoni* ist über große Teile Afrikas, die arabische Halbinsel und Länder der Neuen Welt wie Brasilien, Venezuela, Surinam und verschiedene Inseln der Karibik verbreitet. Daraus kann man ersehen, dass in vielen Gebieten Doppelinfektion vorkommen. *S. japonicum* ist im Wesentlichen auf die Volksrepublik China, Indonesien und die Philippinen begrenzt (Hotez 2007).

1.1.3.3. Filariosen

Von den bekannten Filarienarten rufen nur wenige beim Menschen klinisch manifeste Infektionen hervor. Die Filariosen werden nach dem Aufenthaltsort des adulten Wurms im menschlichen Körper unterschieden. Es gibt die lymphatische Gruppe, die das Lymphsystem infestiert, und eine kutane Gruppe, die hauptsächlich im Haut- und Unterhautgewebe siedelt. Zur lymphatischen Gruppe gehören *Wuchereria bancrofti*, *Brugia malayi* und *Brugia timori*. In die kutane Gruppe fallen *Onchocerca volvulus*, *Loa loa* und *Mansonella ssp.*

Durch Filarien ausgelöste Krankheiten sind selten tödlich, doch sie verursachen ein beträchtliches Maß an persönlichem Leid und sozioökonomischem Schaden. Der Weltgesundheitsorganisation zufolge (WHO 2000), ist die lymphatische Filariose nach der Lepra weltweit die zweithäufigste infektiöse Ursache für dauerhafte Behinderungen und Langzeit-Invalidität (Geursen 2008).

In den Tropen und Subtropen sind rund 120 Millionen Menschen mit lymphatischer Filariose infiziert und 1,2 Milliarden Menschen sind einem Infektionsrisiko ausgesetzt. Etwa ein Drittel der

Infizierten lebt in Indien, ein Drittel in Afrika, und der Rest verteilt sich auf Südostasien, die Pazifische Region und Nord- und Südamerika.

Mindestens 21 Millionen Menschen in Äquatorialafrika und in Mittel- und Südamerika leiden an Flussblindheit (Onchozerkose). Ungefähr drei Millionen Menschen sind mit *Loa Loa* infiziert (Takougang 2002).

1.1.4. Klinisches Bild

Nachdem das klinische Bild von Wurmerkrankungen vorwiegend durch die Anzahl der parasitierenden Würmer (Wurmlast) bestimmt wird, besteht bei der Mehrzahl der Infizierten ein asymptomatischer Zustand aufgrund eines geringen Befalls. Nur bei wenigen Wurminfektionen (z.B. Strongyloidiasis) ist eine tatsächliche Vermehrung der Adultwürmer im Menschen möglich, ansonsten bestimmt die Anzahl aufgenommener Eier bzw. Larven die Befallsstärke. Bei den larvalen Zestodeninfektionen kann es allerdings zu einem erheblichen Größenwachstum des Larvenstadiums mit schwerwiegenden klinischen Manifestationen kommen (Echinokokkose, Zystizerkose).

Typische Zeichen eines stärkeren intestinalen Befalles sind gastrointestinale Beschwerden wie Stuhlunregelmäßigkeiten, Oberbauchbeschwerden und Blähungen sowie unspezifische Symptome wie Abgeschlagenheit und Erschöpfung. Bei Kindern in Entwicklungsländern ist dies häufig mit relevanten Entwicklungsstörungen assoziiert. Vor allem bei Mangelernährung und bestehenden Grunderkrankungen, wie z.B. HIV, sind auch bedrohliche Komplikationen möglich (z. B. schwerste Anämie, Myokardschädigung, Hyperinfektionssyndrom). Bei der Askariasis können insbesondere bei Kindern mit starkem Befall mechanische Obstruktionen (Ileus, Gallenwege) als akut lebensbedrohliche Komplikation auftreten.

Die Schistosomiasis verläuft häufig über längere Zeiträume a- oder oligosymptomatisch, bevor sich irreversible Spätfolgen wie eine Leberfibrose mit portaler Hypertension manifestieren. Bei der urogenitalen Schistosomiasis (Blasenbilharziose) besteht oft nur eine asymptomatische Hämaturie, bevor sich die Spätfolgen einer obstruktiven Nephropathie oder eines Blasenkarzinoms einstellen. Die akute Verlaufsform der Schistosomiasis (Katayama-Syndrom) mit hohem Fieber, Durchfällen, Pneumonitis, Urtikaria und einer typischen Hypereosinophilie ist am ehesten bei frischen Infektionen von Reisenden zu beobachten.

Die typischen Spätfolgen der Filariosen (Elephantiasis, Erblindung) zeigen sich meist erst nach vielen Jahren und hängen ebenfalls von der Befallstärke ab. Hauterscheinungen wie Pruritus, Urtikaria, Knoten und reversible Schwellungen sind jedoch schon früh und auch bei geringem Befall möglich (Löscher 2010).

Eine Zusammenfassung der typischen klinischen Symptome für die in dieser Arbeit behandelten Heminthiasen findet sich in Tabelle 3:

Vertreter	Leitsymptome	Komplikationen
Geohelminthen:		
<i>Ancylostoma ssp.</i>	unspezifische GI-Beschwerden, urtikarielle Hautveränderungen, Löffler-Syndrom	Eisenmangelanämie
<i>Ascaris ssp.</i>		Ileus, Cholezystitis, Pankreatitis. Granulöse Hepatitis
<i>Strongyloides ssp.</i>		Hyperinfektionssyndrom
<i>Trichuris ssp.</i>		Dysenterisches Syndrom, Rektumprolaps
Schistosoma:		
<i>S. haematobium</i>	Zerkariendermatitis, Katayama-Syndrom	Hämaturie, obstruktive Uropathie, Blasen-CA
<i>S. mansoni</i>		Bilharziome, Leberzirrhose, Cor pulmonale, transverse Myelitis, Glomerulonephritis
<i>S. intercalatum</i>		
Filariosen:		
<i>Onchocerca volvulus</i>	subkutane Knoten (Onchozerkome), Dermatitis, Lymphadenopathie	Adenolymphozelen, genitale Elephantiasis, Augenläsionen
<i>Mansonella perstans</i>	Urticaria, Arthralgien, abdominelle Schmerzen	Pleuritis, Perikarditis
<i>Loa Loa</i>	flüchtige Hautschwellungen (Calabar- oder Kamerunschwellungen)	Enzephalitis Polyarthrits
<i>Wuchereria bancrofti</i>	Lymphangitis-adenitis, Hydrozele, Funikulitis	Elephantiasis

Tabelle 3: Leitsymptome der Geohelminthen-, Schistosomen- und Filarien-Infektionen

1.1.5. Therapieansätze

Es steht heute eine Reihe hoch wirksamer und gut verträglicher Anthelminthika zur Verfügung, die vor allem nach ihrem Wirkmechanismus unterschieden werden:

Wirkstoffe aus der Gruppe der Benzimidazole wie *Albendazol* und *Mebendazol* binden an die Colchizin-sensitiven Domänen des Tubulins und inhibieren dadurch die Polymerisation zu Mikrotubuli. Der Verlust an zytoplasmatischen Mikrotubuli führt zu einer verminderten Glukoseaufnahme mit Entleerung der Glykogenspeicher bei den Adult- und Larvenstadien vieler Helminthenarten. Degenerative Veränderungen des endoplasmatischen Retikulums und der Mitochondrien der Keimschichtzellen mit Freisetzung von Lysosomen sind die Folge.

Der Wirkstoff *Pyviniumembonat* hindert die Adultwürmer ebenfalls an der Verwertung von Zucker und der Parasit verhungert. Ganz ähnlich wirkt *Niclosamid*. Es stört den Zuckerstoffwechsel dergestalt, dass sich Zwischenprodukte aus der Zuckerverwertung im Wurm anhäufen und toxisch werden.

Andere Wirkstoffe beeinflussen die Erregungsübertragung des Wurmes. *Pyrantel* beispielsweise blockiert die Reizübertragung vom Nerv auf den Muskel, so dass es nicht mehr zu Kontraktur der Muskeln kommen kann. *Praziquantel* hingegen sorgt für eine Übererregung der Wurm-Muskelzellen, in deren Folge krampfartige Lähmungen auftreten. Die Wirkung beider Substanzen ist im Prinzip gleich: Der Wurm kann sich nicht mehr bewegen, stirbt ab und wird ausgeschieden.

Auch der Wirkungsmechanismus von *Ivermectin* beruht auf einer Hemmung der neuronalen und neuromuskulären Erregungsübertragung, wodurch es zu einer Lähmung und zum Absterben der Parasiten kommt (Auer 2002).

Benzimidazole sind bei Geohelminthen-Infektionen hoch wirksam sowie bei einigen larvalen Zestodeninfektionen (Echinokokkose, Zystizerkose). Praziquantel ist das Mittel der Wahl bei allen Formen der Schistosomiasis sowie bei den meisten anderen Trematodeninfektionen und einigen Zestodeninfektionen. Ivermectin wird vor allem bei Filariosen und einigen anderen Nematodeninfektionen erfolgreich eingesetzt (Löscher 2010).

1.2. Gängige diagnostische Methoden und deren Limitierung

Die Diagnose einer Wurminfektion ist bei solchen Arten, bei denen der Mensch adulte Stadien beherbergt, meist über den Nachweis der Geschlechtsprodukte (Eier, Larven) möglich, die je nach Art in den Ausscheidungen, im Blut oder im Gewebe gefunden werden können. Bei geringer Befallstärke kann der Nachweis trotz Anwendung von Anreicherungsverfahren jedoch schwierig oder unmöglich sein. Der Nachweis der Adultwürmer selbst gelingt oft nicht. Wurmlarveninfektionen sind meist nicht direkt nachweisbar, außer wenn etwa in Gewebebiopsien Anschnitte von Wurmlarven gefunden werden oder wenn eine operative Entfernung (z.B. Echinokokkose) erfolgt. Häufig ist daher nur eine Wahrscheinlichkeitsdiagnose aufgrund der Zusammenschau von epidemiologischen, klinischen (Symptomatik, Bildgebung), laborchemischen und immundiagnostischen Befunden möglich.

1.2.1. Direkter Nachweis (Goldstandard)

Der direkte Nachweis von Würmern, Eiern oder Larven ist der Goldstandard zur Diagnosesicherung bei einer Infektion mit Helminthen. Diese können je nach Spezies in verschiedenen Ausscheidungen (Stuhl, Urin, Galle, Sputum), im Blut und bioptisch aus verschiedenen Geweben und Organen isoliert werden. Es werden hierzu verschiedene Methoden zur Anreicherung von Eiern bzw. Larven verwendet. Für Stuhluntersuchungen sind dies die MIFC-Anreicherung, die Koprokultur, die Bärman-Methode und die Formalin-Acetat-Sedimentation (Bethony 2006). Zur Schätzung der Intensität des Wurmbefalls können die Methoden nach Kato-Katz und McMaster verwendet werden (Dunn 1986, Santos 2005).

Insbesondere bei schwachem Befall gelingt es selbst bei den Geohelminthen-Infektionen oft nicht, die Eier bzw. Larven im Stuhl zu detektieren. Auch der direkte Nachweis von Schistosomen-Eiern in Stuhl bzw. Urin ist oftmals schwierig. Deshalb werden zumeist mehrere Stuhlanreicherungen (mindestens drei unterschiedliche Stuhlproben) bzw. ein 24h-Urinsammelsediment parasitologisch untersucht. Doch auch dann ist die Sicherung der Diagnose lediglich bei max. 50% der infizierten Patienten möglich (Harries 1986).

1.2.2. Indirekte Parameter: Eosinophilie und Gesamt-IgE-Erhöhung

Bei Patienten mit Helminthiasen kommt es häufig zu einer Vermehrung eosinophiler Granulozyten in den von der Infektion betroffenen Geweben bzw. Organen und/oder im Blut sowie zum Teil auch zu einer Erhöhung des Gesamt-IgE im Blut. Vor allem die Filariosen gehen häufig mit einer Hypereosinophilie einher (Leder 2000).

Bei einer Wurminfektion werden zunächst durch die eingedrungenen Parasiten insbesondere TH2-Helfer-Zellen aktiviert, die daraufhin u. a. zwei wichtige spezifische Zytokine ausschütten IL-5 und IL-4. IL-5 stimuliert zusammen mit anderen Zytokinen (GM-CSF und IL3) die Produktion von aktivierten Eosinophilen, die durch die Sekretion von Leukotrienen, weiteren Zytokinen und Granulationsproteinen eine Schädigung bzw. Abtötung der Parasiten bewirken können (Rothenberg 1998). IL-4 führt zu einer Zunahme der endogenen Produktion von antigen-spezifischem wie polyklonalem IgE (Weller 1991). Siehe Abbildung 2.

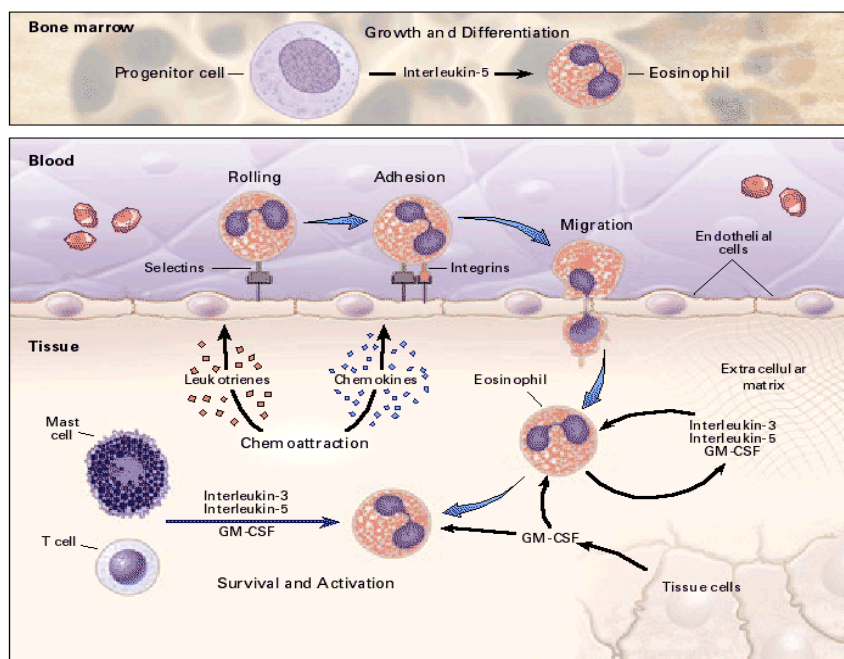


Abbildung 2: Mechanismen, die zu einer Eosinophilie führen (Rothenberg 1998)

1.2.2.1. Bluteosinophilie

Eine Erhöhung des Anteils eosinophiler Granulozyten im Differentialblutbild (relativ >8%, absolut > 500/ μ l) wird mit einem allergischen, neoplastischen, idiopathischen, autoimmunen oder infektiösem Geschehen in Zusammenhang gebracht. Während in Industrieländern allergische Erkrankungen eine besonders häufige Ursache darstellen, sind weltweit Wurminfektionen die häufigste Ursache für eine Eosinophilie (Leder 2000).

Das Ausmaß der Eosinophilie bei Helminthiasen hängt vor allem von der Verteilung, der Wanderung und der Reife der Parasiten im Wirtsorganismus ab. Sie entsteht insbesondere während der (frühen) Migrationsphase der Wurmlarven oder Präadulten, in der meist ein enger Kontakt zwischen den Parasiten und Blut stattfindet. In den späteren rein intestinalen Phasen der Geohelminthen, lässt sich peripher oftmals keine Erhöhung des Anteils eosinophiler Granulozyten mehr nachweisen. Bei den Helminthiasen, die zu einer Persistenz von Larven und/oder Adulten im Blut oder Gewebe führen, ist hingegen eher mit einer dauerhaften Eosinophilie zu rechnen.

Weitere Faktoren, die die Höhe einer Bluteosinophilie bei Wurmerkrankungen beeinflussen können, sind neben der Parasitenart und der Wirtsdisposition die Herkunft der Patienten sowie durchgemachte Wurmerkrankungen in der Vorgeschichte. Eine Zusammenstellung der Einflussfaktoren auf die Eosinophilie bei Wurminfektionen findet sich in Tabelle 4.

Zusammenfassend wird der Bestimmung der Bluteosinophilie als Screeningmethode zur Erfassung von Wurminfektionen je nach untersuchter Population eine Sensitivität von 30-70% und eine Spezifität von bis zu 91% zugeschrieben. Der positive Vorhersagewert liegt zwischen 15-55% während der negative Vorhersagewert bei 75-95% angesetzt wird (Leder 2000).

1.2.2.2. Gesamt-IgE-Erhöhung

Ein weiterer hilfreicher Laborparameter zur Detektion von Wurmerkrankungen ist die Messung des Gesamt-IgE im Serum. Durch die Stimulation von TH₂-Helferzellen wird IL-4 ausgeschüttet, das sowohl die Synthese von monoklonalem als auch von polyklonalem IgE induziert. Beide nehmen eine wichtige Rolle in der immunologischen Bekämpfung vielzelliger Parasiten ein (Lynch 1997).

Die Gesamt-IgE-Konzentration im Blut steigt vom Zeitpunkt der Geburt bis zum Erwachsenenalter natürlicherweise an. Dieses von Plasmazellen produzierte Immunglobulin kann von spezifischen Rezeptoren der Basophilen und Mastzellen gebunden werden. Bei Patienten mit einer allergischen Diathese finden sich oft signifikant erhöhte IgE-Konzentrationen und bei Kleinkindern hat die Höhe der Gesamt-IgE-Konzentration zusätzlich einen gewissen Vorhersagewert für die spätere Entwicklung (Thomas 2005).

Eine signifikante Erhöhung der Gesamt-IgE-Konzentration im Serum wurde u. a. bei Askariasis, Schistosomiasis und Hakenwurminfektionen beschrieben (Turner 1979, Hagel 1995, Dunne 1992). In verschiedenen Vergleichsstudien mit atopischen und nicht atopischen Kindern konnte eine vermehrte Produktion bei den Nicht-Atopikern von polyklonalem IgE und bei Atopikern von monoklonalem (spezifischem) IgE nachgewiesen werden. Dennoch gibt es keine Studien mit hohen Patientenzahlen, die eine Erhöhung des Gesamt-IgE signifikant mit einer Wurminfektion in Zusammenhang bringen. Zudem bestehen nach der bisherigen Literatur zwar wechselseitige

pathophysiologische Beziehungen zwischen IgE und Eosinophilie, jedoch nur eine geringe Korrelation (Löscher 1983).

Einflussgrößen auf eine Helminthiasis-Assoziierte Eosinophilie			Verlauf der Eosinophilie (>7%)	
Parasiten-abhängige Faktoren			Akut	chronisch (>2J)
• Spezies:	Hakenwürmer	Migrationsphase	++	-
		Intestinale Phase	+	
	Askariden	Migrationsphase	+	+
		Intestinale Phase	-	
	Fasciola sp.	Gewebspersistenz	+++	+
	Filarien	Permanente Migration	+++	+
	Schistosomen	Zerkarienstadium	+++	-
		Adultstadium	++	+
		Eistadium	++	+
	Strongyloides	Migrationsphase	++	-
		Intestinale Phase	+	
Trichinella	Gewebspersistenz	+++	-	
Trichuris	Darmpersistenz	+	-	
• Anzahl der Parasiten			++	
• Reife der Parasiten			-	
Wirts-abhängige Faktoren				
• Medizinische Vorgeschichte:	Allergische Disposition (z.B. Asthma)			+
	Infektiöse Grunderkrankung (z.B. HIV)			++
	Neoplasien (z.B. Eosinophile Leukämie)			++
	Bindegewebsdefekt (z.B. Churge-Strauss-S.)			++
	Hypererosinophile Syndrome (z.B. EGID*)			+++
• Frühere Exposition	„Residents“ in Infektionsgebieten			-
	„Naive“ Reisende			++
• Medikamenteneinnahme (z.B. Steroide)				++
• Individuelle Variabilität				+-
* EGID = eosinophilic gastrointestinal disorders				

Tabelle 4: Einflussgrößen auf eine Wurm-Assoziierte Eosinophilie (Leder 2000)

1.2.3. Immundiagnostische Verfahren

Bei einigen Helminthiasen wurden immundiagnostische Verfahren etabliert, um Infektionen, bei denen ein parasitologischer Nachweis schwierig oder nicht möglich ist, dennoch zu diagnostizieren. Im Wesentlichen handelt es sich um Testverfahren zum Nachweis von Antikörpern verschiedener Immunglobulinklassen, insbesondere IgG. Verfahren zum Nachweis zirkulierender Helminthenantigene sind nur bei einigen wenigen Helminthiasen beschrieben (z.B. Filariosen, Zystizerkose, Schistosomiasis, Fasziole) und werden derzeit fast nur zur Diagnostik der *W. bancrofti*-Infektion verwendet (Löscher 2010).

Für den Antikörpernachweis werden vor allem sog. Rohantigene verwendet, d.h. nicht speziell aufgereinigte lösliche Proteine aus Larven-, Eier- oder Adultwürmern, die meist im Enzyme-Linked-Immunsorbent-Assay (ELISA) zur Detektion von spezifischen IgG-Antikörpern eingesetzt werden (Speiser 1979). Daneben werden auch andere Testverfahren verwendet, vor allem Immunofluoreszenztests (IFAT) und Agglutinationstests (z.B. IHA). Beim IFAT werden häufig korpuskuläre Antigene oder Schnittpräparate von verschiedenen Parasitenstadien eingesetzt.

Ein wesentliches Problem der Helminthen-Serologie sind die z.T. ausgedehnten Kreuzreaktionen zwischen den verschiedenen Spezies. Bei einigen Helminthiasen wie der Echinokokkose und der Zystizerkose wurden erfolgreich Immunoblots als Bestätigungstest etabliert. Der Einsatz von gereinigten Antigenfraktionen bzw. von Präabsorptionsmethoden zur Senkung von Kreuzreaktionen kommt vorwiegend bei der Diagnostik von Toxocara-, Strongyloides- und Ascaris-Infektionen zur Anwendung (Conway 1993). Bei manchen Helminthiasen zeigte der Nachweis von Antikörpern der IgG4-Klasse eine höhere Spezifität (z.B. *Onchocerca volvulus*). Auch spezifische IgE-Antikörper können mittels ELISA nachgewiesen werden.

Sensitivität und Spezifität der serologischen Untersuchungen variieren erheblich zwischen den Helminthenspezies und den verschiedenen Testmethoden. Aufgrund der zahlreichen Antigengemeinschaften zwischen Helminthen ist die Aussagekraft durch zum Teil ausgeprägte Kreuzreaktionen eingeschränkt (Kramme 2011). Diese können nicht nur zwischen verschiedenen Spezies einer Gattung auftreten, sondern auch zwischen Helminthen verschiedener Gattungen und Klassen (Cestoden, Trematoden und Nematoden). Limitiert ist die Aussagekraft der serologischen Untersuchungen auch dadurch, dass nicht zwischen einer aktuellen und früher durchgemachten Infektion unterschieden werden kann.

Während in der Routinediagnostik für die meisten Helminthiasen nur ein serologisches Testverfahren eingesetzt wird (meist ELISA), werden bei der Schistosomiasis routinemäßig zwei bis drei unterschiedliche serologische Verfahren verwendet. Neben dem ELISA, der in der Regel

Ei- oder Adultantigene benutzt, werden auch Immunofluoreszenztests (IFAT) und Agglutinationstests (z.B. IHA) zum Nachweis von Antikörpern gegen Zerkarien bzw. Adult-Antigene eingesetzt.

1.3. Diagnostik importierter Helminthiasen bei Reiserückkehrern und Migranten

Grundsätzlich wird jedem Migranten aus tropischen und subtropischen Entwicklungsländern und jedem Reiserückkehrer nach längeren Aufenthalten in diesen Ländern empfohlen, sich in einer tropenmedizinischen Einrichtung zum Ausschluss einer importierten Erkrankung vorzustellen. Hierbei werden routinemäßig Blutbild mit Differenzierung, parasitologische Blutaussstriche, Serumwerte, Urin- und Stuhlproben untersucht. Zusätzliche Untersuchungen wie spezielle immundiagnostische und apparative Methoden sollten in Abhängigkeit der klinischen und anamnestischen Befunde erfolgen (Spira 2003).

Obwohl die Sensitivität und die Spezifität einer Eosinophilie zur Sicherung der Diagnose einer Helminthiasis verhältnismäßig niedrig sind, gilt sie dennoch als der klassische Anlass für eine intensiverte Suche nach einer möglichen Wurmerkrankung (Leder 2000, Schulte 2002).

Die möglichen Differentialdiagnosen bei Eosinophilie sind vielfältig. Als Hauptursache gilt in industrialisierten Ländern die atopische Diathese, gefolgt von medikamentösen Ursachen und myeloproliferativen Erkrankungen, wenn keine reiseanamnestische bzw. anderweitige Wurmexposition vorliegt (Montgomery 2013). Bei einer Eosinophilie nach Tropenaufenthalt ist jedoch eine Wurminfektion die wahrscheinlichste Ursache, sodass die medizinische Vorgeschichte primär keine Einflussgröße auf das diagnostische Procedere zum Ausschluss einer Helmintheninfektion darstellt (Checkley 2010, Meltzer 2008, Schulte 2002).

Der aktuellste vorgeschlagene Algorithmus zur Detektion importierter Helminthiasis bei Eosinophilie stützt sich vornehmlich auf anamnestische Daten zur Schistosomiasis-Exposition, parasitologische Stuhluntersuchungen, Schistosomiasis-Serologie und klinisch wegweisende Hautveränderungen (Meltzer 2008). Bei negativen Resultaten wird die zusätzliche Durchführung einer Strongyloidiasis-Serologie und einer Filarien-Serologie empfohlen. Auch die empirische Gabe von Anthelminthika ist im Algorithmus enthalten (siehe Abbildung 3).

Spezielle Algorithmen für Screening-Untersuchungen bei Migranten wurden bisher nicht erarbeitet. Hier wird lediglich der empirischen anthelminthischen Behandlung oftmals einer breiteren Diagnostik der Vorzug gegeben (Nahmias 1991, Geltmann 2003).

Aktuell wird auch bei Reiserückkehrern mit mehr Nachdruck eine frühzeitige empirische anthelminthische Behandlung mit Albendazol empfohlen. Hierzu wurden in diversen Studien gute Ergebnisse mit einem deutlichen Rückgang der Beschwerden und einer signifikanten Senkung der Bluteosinophilie beschrieben. Ausnahme hierzu sind Patienten mit einer eindeutigen Schistosomiasis-Exposition und/oder mit einer Filariose-typischen Symptomatik (Meltzer 2008).

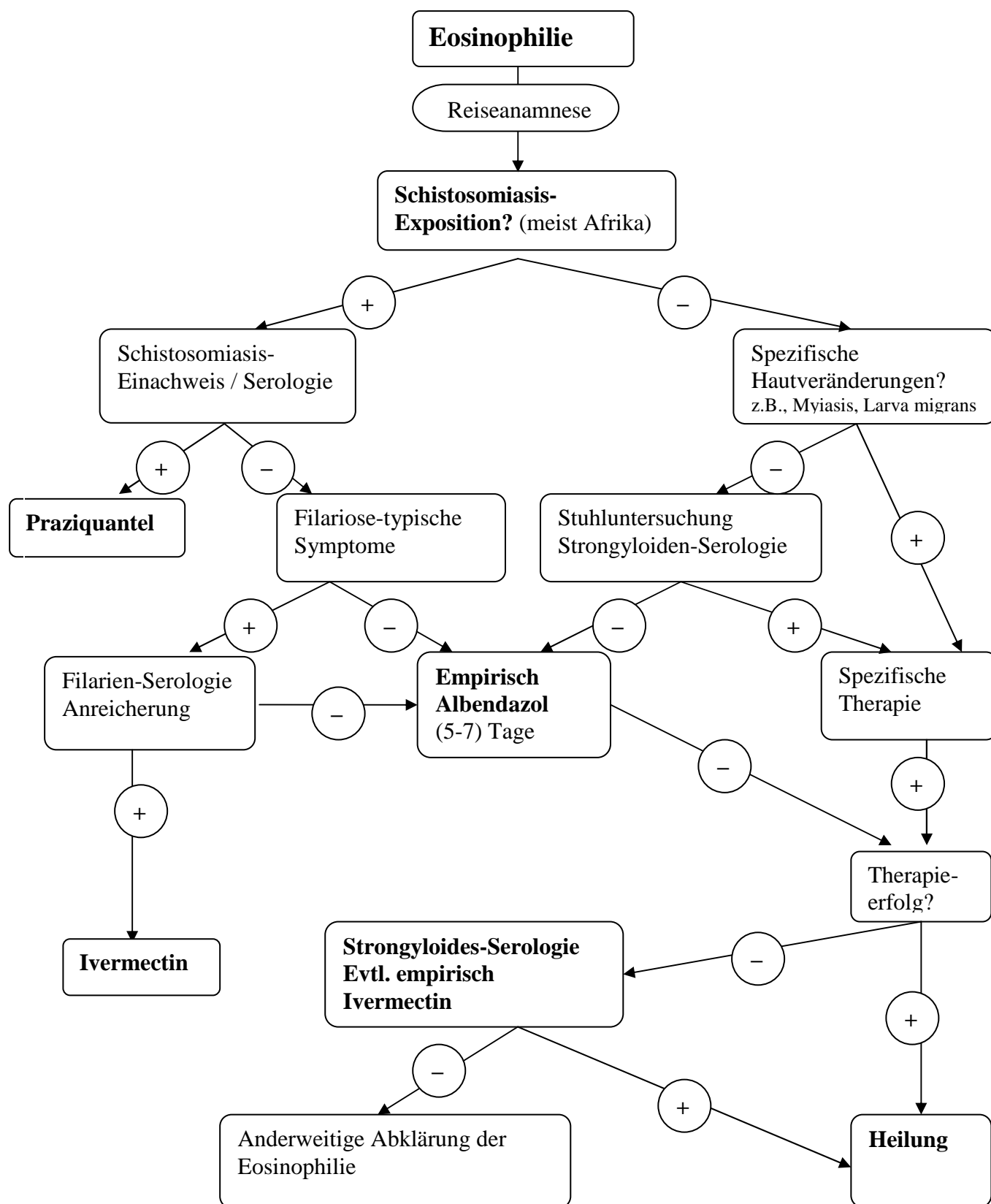


Abbildung 3: Algorithmus zum Procedere bei Reiserückkehrern mit Eosinophilie (Meltzer 2008)

2. FRAGESTELLUNG UND ZIELSETZUNG

Die Routinediagnostik zur Detektion symptomatischer und asymptomatischer Wurmerkrankungen bei Reiserückkehrern und Migranten bedient sich neben dem Versuch eines Direktnachweises und der Interpretation der klinischen Symptomatik verschiedener indirekter Methoden, wie z. B. Nachweis einer Bluteosinophilie, Nachweis einer IgE-Erhöhung und immundiagnostischen Tests. Die vorliegende Arbeit soll die Aussagekraft dieser verschiedenen Parameter bei der Diagnosestellung importierter Helminthiasen evaluieren. Enterobiasis und Echinokokkose wurden dabei nicht berücksichtigt, da es sich es i.d.R. nicht um aus Tropen oder Subtropen importierte Helminthiasen handelt, sondern um Infektionen die ganz überwiegend in Deutschland und den Mittelmeerländern erworben wurden. Ebenso wurde die Zystizerkose nicht berücksichtigt, da hier nur sehr selten eine parasitologische Diagnosesicherung gelingt.

Daraus ergeben sich folgende Fragestellungen:

- (1) Wie aussagekräftig sind anamnestische und klinische Daten?
- (2) Wie bedeutsam sind indirekte Parameter wie Eosinophilie und Gesamt-IgE-Erhöhung?
- (3) Wie hoch sind Sensitivität, Spezifität und Kreuzreaktivität der einzelnen serologischen Verfahren? Wie sind diese Daten zu interpretieren?
- (4) Kann man aus den unterschiedlichen Titerhöhen zusätzliche Informationen gewinnen?
- (5) Gibt es signifikante Unterschiede zwischen westlichen Reiserückkehrern, und Migranten aus tropischen bzw. subtropischen Gebieten?

Zusätzlich wurde ein Ascariasis-ELISA mit einem neuen Antigen (somatisches Larvenantigen von *Ascaris suum*) experimentell getestet und mit einem vorbeschriebenen, bisher nicht etablierten Ascariasis-ELISA mit somatischem Larvenantigen von *Ascaris lumbricoides* verglichen.

Hierzu ergeben sich zusätzlich folgende Fragen:

- (1) Wie hoch sind Sensitivität und Spezifität des neuen *A.suum*-ELISA?
- (2) Wie hoch sind Sensitivität und Spezifität des *A.lumbricoides*-ELISA?
- (3) Sind sie für den Einsatz in die Routinediagnostik sinnvoll?

3. MATERIAL UND METHODEN

Für die vorliegende Arbeit wurden anonymisierte Patientendaten aus der allgemeinen Patientendatenbank der Abteilung für Infektions- und Tropenmedizin der LMU München zur Verfügung gestellt. Jeder dieser Patienten hatte bei Erstaufnahme schriftlich zugestimmt, dass er/sie mit einer anonymisierten Aufbewahrung der Untersuchungsproben für eventuelle Entwicklungs- und Forschungszwecke auf dem Gebiet der Infektions- und Tropenmedizin einverstanden ist. Diesem Verfahren wurde hinsichtlich datenschutzrechtlicher Erfordernisse von der Ethik-Kommission der Medizinischen Fakultät der LMU zugestimmt (siehe Anlage 1). Anamnestische und klinische Daten wurden von den Mitarbeitern der Abteilung bei Erstvorstellung eingegeben.

Zudem wurde routinemäßig ein Blutbild mit Differenzierung durchgeführt und von jedem Patienten ein Aliquot aus einer Serumprobe eingefroren und mindestens fünf Jahre aufbewahrt. Die den anonymisierten Datensätzen zugeordneten anonymisierten Serumproben der Studienpopulation (siehe 3.2) wurden, soweit möglich, für diese Arbeit nachgetestet. Dazu wurden sämtliche vorhandene Serumproben simultan im ELISA gegen 9 verschiedene Antigene (*Schistosoma mansoni*, *Onchocerca volvulus*, *Dirofilaria immitis*, *Trichinella spiralis*, *Fasciola hepatica*, *Toxocara canis*, *Strongyloides ratti*, *Ascaris lumbricoides*, *Ascaris suum*) untersucht. Zusätzlich wurde ein somatisches Larven-Antigen von *Ascaris suum* hergestellt und im ELISA evaluiert.

3.1. Datenbank

3.1.1. Aufbau

Bei der allgemeinen Patientendatenbank der Abteilung für Infektions- und Tropenmedizin der LMU München handelt es sich um ein relationales Datenbanksystem, das demographische, anamnestische und klinische Patientendaten mit den entsprechenden labortechnischen Befunden vernetzt. Nach Eingabe eines zusammenfassenden Arztbriefes wird die elektronische Patientenakte abgeschlossen und dauerhaft archiviert. Stellt sich ein Patient erneut vor, wird eine neue Patientenakte angelegt.

3.1.2. Dateneingabe

Es wurden in dem Zeitraum zwischen 1989 und 2008 jeweils zum Untersuchungszeitpunkt des Patienten Angaben über Alter, Geschlecht und Herkunft erhoben und in die allgemeine Patientendatenbank eingegeben, in der auch sämtliche Laborergebnisse der Patienten gespeichert

wurden. Detailliertere Informationen, wie Reiseziel (falls vorhanden) und ggf. Beschwerdebild wurden in den elektronisch abgefassten und gespeicherten Arztbriefen festgehalten.

3.1.2.1. Erhebung demographischer und anamnestischer Daten

Bei Erstvorstellung oder Wiedervorstellung nach Abschluss einer früheren elektronischen Patientenakte wird jeder Patient mit Namen, Adresse, Geschlecht, Geburtsdatum und -ort in die Datenbank aufgenommen und anschließend gebeten, genaue Angaben zu Reiseziel und Beschwerdebild auf einem Vordruck-Formular schriftlich festzuhalten. Diese Informationen wurden dann vom behandelnden Arzt zusammen mit den Angaben zum klinischen Untersuchungsbefund und ggf. den Ergebnissen apparativer Untersuchungen in Form elektronisch gespeicherter Arztbriefe in die Datenbank übertragen. Diese Daten und dazu gehörende Untersuchungsmaterialien, die nicht aufgebraucht wurden, wurden anonymisiert und zur Verfügung gestellt, sofern der Patient zuvor schriftlich seine Zustimmung erteilt hat.

Die Angaben sind nicht für alle Patienten vollständig.

Die geographischen Daten wie Geburtsland und/bzw. Reiseziel wurden in verschiedene Gruppen unterteilt. Neben dem Haupt-Unterscheidungsmerkmal „Migrant / westlicher Reisender“ fand zunächst eine kontinentale Aufteilung der Ursprungs- bzw. Reisegebiete statt. Eine detaillierte Information ergibt dann die Aufteilung der einzelnen Kontinente in verschiedene Regionen (siehe Abbildung 4)

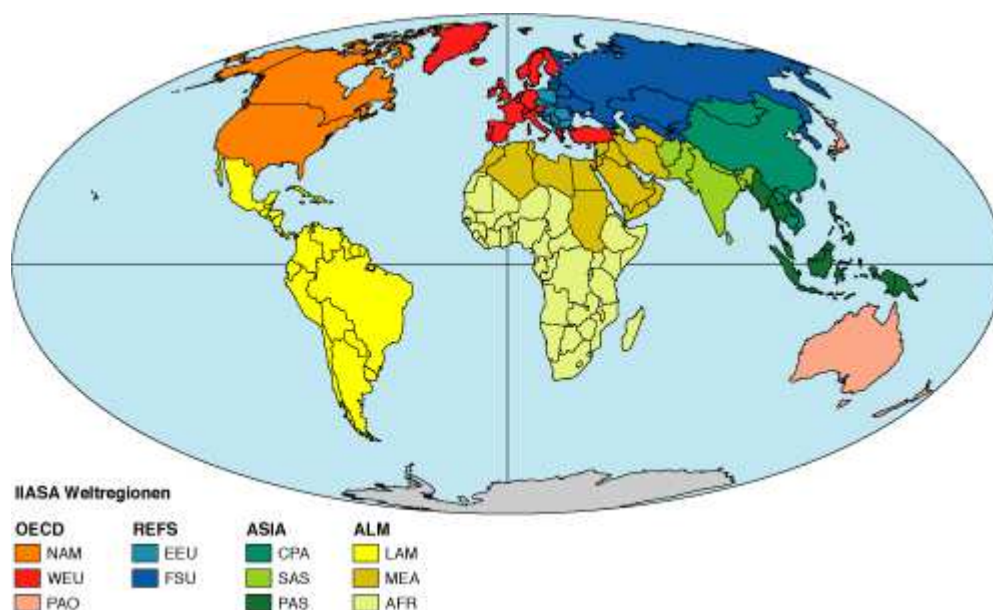


Abbildung 4: Einteilung der Weltregionen

Die klinische Symptomatik wurde in sieben Syndrom-Komplexen zusammengefasst: Fieber, gastrointestinale Symptome, Hauterscheinungen, Juckreiz, Harnwegsbeschwerden, Atemwegsbeschwerden sowie einer Gruppe mit unspezifischen Allgemeinsymptomen (darunter Kopfschmerzen, Müdigkeit, Gelenk- und Muskelschmerzen).

3.1.2.2. Erhebung der Laborergebnisse

Bei nahezu allen Patienten wurde bei Erstvorstellung ein Blutbild mit manueller Differenzierung durchgeführt. Die Ergebnisse wurden ebenfalls in die allgemeine Patientendatenbank eingespeist. Es wurde für diese Arbeit grundsätzlich die relative Eosinophilenzahl in Prozent zum Zeitpunkt der Erstvorstellung erfasst.

Eine Bestimmung des Gesamt-IgEs wurde nur bei einem Teil der Patienten bei der Erstvorstellung durchgeführt. Dies konnte in einer Untergruppe anhand eingefrorener Serumproben nachgeholt werden. Bei einem Teil der Patienten wurde zusätzlich eine breite Immundiagnostik durchgeführt. Diese bestand aus verschiedenen IgG-Enzyme-linked Immunosorbent Assays (ELISAs) mit unterschiedlichen Antigenen. Für spezielle Diagnosen standen zusätzlich ein Immunfluoreszenztest (IFAT) und ein indirekter Hämagglutinations-Test (IHA) zur Verfügung. Auch die Ergebnisse der immundiagnostischen Verfahren wurden in der Patientendatenbank erfasst.

Zur Vervollständigung ursprünglich fehlender Resultate wurden bei einer Untergruppe der Patienten anhand eingefrorener Serumproben ausstehende Serologien nachgetestet.

3.1.3. Screening der Datenbank

Es wurden insgesamt 33.717 anonymisierte Datensätze nach Patienten mit einer gesicherten Helminthiasis (ausgenommen Enterobiasis, Echinokokkose und Zystizerkose) durchsucht. Die Sicherung der Diagnose musste mittels direktem parasitologischem Ei/Larvennachweis bzw. Nachweis von Adultwürmern in Stuhl, Urin, Blut, Muskelgewebe oder Duodenalsaft stattgefunden haben.

Nach Durchsicht der entsprechenden anonymisierten Arztbriefe konnten fehlende Informationen nachgetragen werden. Laborchemische Untersuchungen konnten nachgeholt werden, insofern eingefrorene Reste der Serumprobe zur Verfügung standen.

3.2. Auswahl der Studienpopulation

3.2.1. Patientengruppe

Die Auswahlkriterien zur Bildung der Patientengruppe waren:

- Gesicherte Helminthiase (direkter parasitologischer Nachweis)
- Keine Enterobiasis, Echinokokkose oder Zystizerkose

Zur weiteren Auswertung standen schlussendlich die Daten von insgesamt 497 Patienten mit folgenden gesicherten Diagnosen zur Verfügung: Ankylostomiasis, Askariasis, Fasziole, Loiasis, Mansonellose, Onchozerkose, Schistosomiasis, Strongyloidiasis, Trichinose und Trichuriasis.

3.2.2. Kontrollgruppe

Die Auswahlkriterien für die Kontrollgruppe waren:

- Vorstellung in der Ambulanz im gleichen Zeitraum wie die Patientengruppe
- Beschwerdefreiheit
- Keine Helminthiase in der Vorgeschichte
- kein erhöhtes Expositionsrisiko für Helminthiasen (kein früherer Aufenthalt in tropischen oder subtropischen Gebieten)

Somit dienten als Negativkontrollen 80 gesunde Personen ohne Hinweise auf eine Helminthiase oder einer erhöhte Exposition in der Vorgeschichte. Meist handelte es sich um Personen, bei denen eine arbeitsmedizinische Vorsorgeuntersuchung nach G35 (sog. Tropentauglichkeitsuntersuchung) vor einem geplanten Aufenthalt in Gebieten mit erhöhten Gesundheitsrisiken und/oder besonderen klimatischen Belastungen durchgeführt worden war.

3.2.3. Einfache Patientenserum und Kontrollserum

Zur Durchführung und Nachtestung der immundiagnostischen Methoden konnten die bei -20 °C tiefgefrorenen Serumproben von insgesamt 193 Patienten mit einer Monoinfektion asserviert werden. Diese Proben waren bei der ersten Blutabnahme beim Patienten gewonnen worden (i. d. R. bei der ersten Vorstellung). Bei der Kontrollgruppe standen alle 80 Serumproben zur Verfügung.

3.2.4. Patientenserum mit Mischinfektionen

Zusätzlich konnten 28 Serumproben von Patienten mit Mehrfachinfektionen zur Testung hinzugezogen werden. Die Mehrfachdiagnosen waren wie folgt verteilt: Askariasis/Trichuriasis,

Askariasis/Schistosomiasis, Ankylostomiasis/Trichuriasis, Ankylostomiasis/Schistosomiasis, Ankylostomiasis/ Filariose, Ankylostomiasis/Strongyloidiasis und Strongyloidiasis/Trichuriasis.

3.3. Labormethoden

3.3.1. Direkte Nachweisverfahren und Anreicherungsverfahren

Die direkten Nachweisverfahren wurden im Rahmen der Routinediagnostik in der Abteilung für Infektions- und Tropenmedizin der LMU München nach unten stehenden Methoden durchgeführt.

3.3.1.1. MIFC (Merthiolate-Iodine-Formaldehyde-Concentration)-Anreicherung

Hierbei handelt es sich um ein klassisches Anreicherungsverfahren zum Nachweis von Wurmeiern, Larven und Protozoenzysten aus dem Stuhl. Diese parasitologische Stuhluntersuchung wird im Rahmen der Routinediagnostik bei Reiserückkehrern aus tropischen und subtropischen Gebieten sowie bei der Standarduntersuchung von Migranten nach der Beschreibung von Mehlhorn durchgeführt (Mehlhorn 1995).

3.3.1.2. Koprokultur

Die Koprokultur ist ein spezielles Anreicherungsverfahren zum Nachweis von *Strongyloides stercoralis*, von Hakenwürmern und für *Trichostrongylus ssp.* Diese Untersuchung wird i. d. R. bei einem bereits bestehenden Verdacht (Eosinophilie, IgE-Erhöhung unklarer Genese, positive Serologie) angefordert. Sie wird nach Mehlhorn durchgeführt (Mehlhorn 1995).

3.3.1.3. Sediment (Urin, Duodenalsaft) und Sammelsediment (Urin)

Diese Verfahren sind ein wichtiger Bestandteil der Routinediagnostik im tropenmedizinischen Diagnostiklabor (Mehlhorn 1995).

Es können neben Hinweisen auf eine bakterielle Harnwegsinfektion und andere nephrologische Erkrankungen Trophozoiten von *Trichomonas vaginalis* sowie Eier von *Schistosoma haematobium* nachgewiesen werden.

3.3.1.4. Filarienreicherung (Formalin-Essigsäure-Anreicherung)

Hierbei handelt es sich um eine spezifische Anreicherungsverfahren zum Nachweis von Mikrofilarien. Die Durchführung erfolgt nach Mehlhorn (Mehlhorn 1995).

3.3.1.5. Hautsnip

Dies ist ein gängiges Verfahren zum Nachweis von Mikrofilarien in der Haut bei Onchozerkose (Mehlhorn 1995). Dabei werden mehrere oberflächige Hautproben aus der Schulter- bzw. Glutealpartie des Patienten mittels Sklerastanze oder unblutiger Skalpellsschnitte entnommen, in physiologische Kochsalzlösung gelegt und nach etwa 30 Minuten mikroskopisch auf sich herauswindende Mikrofilarien untersucht. Es werden i. d. R. mindestens vier Snips gleichzeitig entnommen und mikroskopisch betrachtet.

3.3.2. Indirekte Verfahren: Bestimmung von Eosinophilenzahl und Gesamt-IgE

3.3.2.1. Differentialblutbild und Eosinophilenbestimmung

Die Differenzierung der Leukozyten im peripheren Blut ist ein wesentlicher Bestandteil der Diagnostik bei Infektionen. Das Differentialblutbild ergänzt das kleine Blutbild und ist oftmals zur Abklärung einer Leukopenie oder Leukozytose erforderlich.

Die Leukozyten umfassen im Wesentlichen drei Bestandteile: die Granulozyten (neutrophile, eosinophile, basophile), die Lymphozyten und die Monozyten. Durch mikroskopische Auszählung werden die absoluten und prozentualen Anteile der einzelnen weißen Blutzelltypen bestimmt. Im Einzelnen werden aus einem gefärbten Blutaussstrich (Diff-Quick®-Färbung) mikroskopisch 100 Leukozyten spezifiziert. Bei Abweichungen von den Normalwerten wird eine zweite bzw. dritte Zählung durchgeführt. Es gelten derzeit folgende Referenzbereiche:

Normalwerte (%)

Stabkernige	bis 5%
Segmentkernige	40-75%
Lymphozyten	18-48%
Monozyten	4-11%
Eosinophile Granulozyten	0,9-8,4%
Basophile Granulozyten	0,0-1,5%

3.3.2.2. Serum-IgE-Bestimmung

Es wurde für die vorliegende Arbeit der Mikropartikel-Enzym-Immuno-Assay (MEIA) der Firma ABBOTT verwendet (IMX® Total-IgE-Test). Probe, Probenverdünnungsmittel und mit IgE-Antikörpern beschichtete Mikropartikel werden automatisch im INM Analyzer in die Inkubationskammer des Reaktionseinsatzes pipettiert. Das IgE in der Probe verbindet sich mit den mit IgE-Antikörpern beschichteten Mikropartikeln zu einem Ag-Ak-Komplex. Ein Teil dieses Reaktionsgemisches wird auf die angefeuchtete Glasfasermatrix überführt, an die sich die

Mikropartikel irreversibel binden. Nach einem Waschschrift erfolgt die Konjugatzugabe (an alkalische Phosphatase gebundene Antikörper gegen IgE). Ein weiterer Waschschrift entfernt ungebundenes Konjugat. Anschließend erfolgt die Zugabe von Substrat (4-Methylumbelliferolphosphat; fluoreszierend). Die alkalische Phosphatase des Konjugates bewirkt eine Hydrolyse von 4-Methylumbelliferylphosphat zu 4-Methylumbelliferon. Die Bildungsgeschwindigkeit auf der Matrix ist proportional zur Konzentration der Probe. Für die Auswertung wird für jede Reagenz-Pack-Charge eine Kalibrationskurve erstellt und im Gerät gespeichert. Die Werte der untersuchten Probe werden automatisch gegen diese Kurve abgelesen und in internationale Einheiten pro ml (IU/ml) ausgegeben. Die Firma ABBOTT gibt den Referenzbereich für Gesamt-IgE bei gesunden, nicht allergischen Erwachsenen bis zu 120 IU/ml an. Doch wird ausdrücklich darauf hingewiesen, dass jedes Labor seine eigenen Referenzwerte zu ermitteln hat.

Für die Patienten bzw. Proben der Abteilung für Infektions- und Tropenmedizin wurden folgende Referenzbereiche festgelegt: Grundlage hierfür: Kasper et al. (Kasper 2005):

Einheit	erniedrigt	Normal	Erhöht
IU/ml	> 10	10-179	≥ 180

3.3.3. Immundiagnostische Verfahren

3.3.3.1. Antigene

Bei den verwendeten Antigenen (Tabelle 5) handelt es sich allesamt um lösliche Proteinantigene bestimmter Entwicklungsstadien von Helminthen, die nicht speziell aufgereinigt wurden (sog. Gesamt- oder Rohantigene).

Antigen	Abk.	Ursprung der Antigene	Protein- gehalt (µg/ml)
<i>Schistosoma mansoni</i>	SM	Eier aus inf. Mäusen (Salih 1978)	1,4
<i>Onchocerca volvulus</i>	OV	Adulte aus Onchozerkoseknoten inf. Menschen (Schultz-Key 1977)	4,0
<i>Dirofilaria immitis</i>	DI	Adulte Weibchen aus Blut inf. Hunde (Boto 1984)	3,3
<i>Fasciola hepatica</i>	FH	Adulte aus Leber inf. Rinder (Rivera Marrero 1988)	11,6
<i>Trichinella spiralis</i>	TS	Larven aus Muskeln inf. Ratten (Mahannop 1995)	2,5
<i>Toxocara canis</i>	TC	E/S-Antigen von Larven in Kultur (De Savigny 1979)	5,0
<i>Strongyloides ratti</i>	SR	Larven aus Muskeln inf. Ratten (Conway 1993)	8,3
<i>Ascaris lumbricoides</i>	AL	Larven aus menschl. Askariden (King 2005)	1,5
<i>Ascaris suum</i>	AS	Larven aus porcinen Askariden	4,2

Tabelle 5: In der Routinediagnostik verwendete Antigene

3.3.3.1.1. In der Routinediagnostik etablierte Antigene

3.3.3.1.1.1. *Schistosoma mansoni*

Hierbei handelt es sich um Ei-Antigen, das aus infizierten Mäusen isoliert und in Anlehnung an Salih (Salih 1978) aufbereitet und homogenisiert wird. Es wird routinemäßig zur serologischen Diagnostik der Schistosomiasis (unabhängig von der Spezies) verwendet (Deelder 1981).

Zusätzlich wurden ein Zerkarien- und ein Adultantigen verwendet, welche bei den Bestätigungstests (IHA und IFAT) Anwendung finden. In der Regel werden zum Ausschluss einer Schistosomiasis alle drei serologischen Verfahren durchgeführt.

3.3.3.1.1.2. *Dirofilaria immitis* und *Onchocerca volvulus*

Die adulten Weibchen des Hundefadenwurms *Dirofilaria immitis* werden aus den Herzkammern infizierter Hunde gewonnen, gereinigt und nach Boto (Boto 1984) aufbereitet. Dieses Antigen findet als unspezifischer Screening-Test bei Verdacht auf Filariose Anwendung.

Als Bestätigungstest dient bei Verdacht auf Onchozerkose ein hochspezifischer IgG4-ELISA (Dafa'alla 1992). Das Antigen wird hierfür aus menschlichen, operativ entfernten Onchozerkoseknoten in Anlehnung an Schultz-Key gewonnen (Schultz-Key 1977).

3.3.3.1.1.3. *Fasciola hepatica*

Hierbei handelt es sich um ein Adult-Antigen, das in den Gallengängen der Leber infizierter Rinder gewonnen und nach Rivera (Rivera Marrero 1988) aufbereitet wird. Es wird zur serologischen Diagnostik der Fasziole verwendet und zeigte in den bisherigen Studien eine gute Sensitivität und Spezifität (Carnevale 2001).

3.3.3.1.1.4. *Trichinella spiralis*

Die *Trichinella*-Larven werden durch Trypsin/Collagenase-Verdauung aus der Muskulatur infizierter Ratten gewonnen und in Anlehnung an Mahannop (Mahannop 1995) aufbereitet und homogenisiert. Dieses Antigen wird bei der Serodiagnostik (ELISA und Immunoblot) der Trichinose verwendet. Der Immunoblot zeigte sich in Voruntersuchungen hoch spezifisch und kann regelhaft als Bestätigungstest bei Verdacht auf Trichinose in Anspruch genommen werden (Geisslreiter 2002).

3.3.3.1.1.5. *Strongyloides ratti*

Hierbei handelt es sich um ein Larven-Antigen, das aus dem Stuhl infizierter Ratten gewonnen und nach einer Stadienentwicklung in Kultur in Anlehnung an Conway (Conway 1993)

verarbeitet wird. Es wird zur serologischen Erfassung klinischer und subklinischer Strongyloideninfektionen verwendet. Einen Bestätigungstest gibt es bisher nicht (Stothard 2008).

3.3.3.1.1.6. *Toxocara canis*

Zum immunologischen Nachweis einer Toxokariosis wird ein Excretory/Secretory-Antigen der in Kultur gehaltenen Zweitlarven von *Toxocara canis* angewendet. Die Anreicherung der *T.canis*-Eier, der Larvenschlupf, die Larvenhaltung und die Gewinnung des Antigens wird nach der Methode von de Savigny (Savigny 1979) ausgeführt.

Ein IgG4-ELISA kann als Bestätigungstest durchgeführt werden (Wachinger 2002).

3.3.3.1.2. Neu gewonnene Antigene

Es wurden im Rahmen dieser Arbeit neben den etablierten Verfahren zusätzlich zwei Antigene für die Validierung einer verbesserten Immundiagnostik bei Askariasis isoliert.

3.3.3.1.2.1. *Ascaris lumbricoides*

Zweitlarven von *Ascaris lumbricoides* wurden durch Anzüchtung und anschließendem Verdau zu somatischem Larven-Antigen nach einer von King et al beschriebenen Methode verarbeitet (King 2005).

Die befruchteten Eier wurden zunächst in den seziierten Keimsträngen adulter Weibchen (spontan oder nach Therapie mit dem Stuhl ausgeschiedene Adultwürmer von Patienten) für ca. 6 Wochen bei Raumtemperatur bebrütet, bis bei mikroskopischer Kontrolle ausgebildete Larven in über 80% der befruchteten Eier nachweisbar waren. Durch Zerkleinern und mehrmaliges Waschen in PBS konnten die Wurmeier anschließend aus den Keimsträngen extrahiert werden. Die verbliebene Suspension wurde 2 Stunden mit ca. 6%-iger Natriumchloritlösung behandelt und anschließend für 2 Stunden mit CO₂ begast. Der darauffolgende Schlupf der Larven wurde mikroskopisch kontrolliert. Nachdem über 50% der Larven geschlüpft waren, wurde die Suspension durch ein Sieb (400 µm) gefiltert, in Falcon-Röhrchen aufgeteilt und bei 1.500 g 10 Minuten zentrifugiert. Nach weiterem mehrmaligem Waschen mit PBS wurde das Material zunächst für einen Tag tiefgefroren. Anschließend wurde die Suspension wieder aufgetaut und homogenisiert. Schließlich wurde das Homogenisat 30 Minuten bei 4° C und bei 20.000 g zentrifugiert. Das lösliche Proteinantigen im Überstand wurde portioniert und tiefgefroren.

3.3.3.1.2.2. *Ascaris suum*

Aufgrund der Annahme, dass eine hinreichende antigenetische Verwandtschaft zwischen *A. suum* und *A. lumbricoides* besteht (Kennedy 1987), wurde hier ebenfalls ein somatisches Larven-

Antigen hergestellt. Das Verfahren ist mit der bei *Ascaris lumbricoides* beschriebenen Methode identisch und wurde bisher zur Entwicklung eines bei Tieren angewendeten ELISA auf ähnliche Weise etabliert (Stromberg 1977, Roepstorff 1998). Die Adultwürmer stammten von Schweinen aus dem städtischen Schlachthof München.

3.3.3.2. Proteinbestimmung nach Ohnishi (Ohnishi and Barr 1978)

Zu Beginn der Anwendung eines immundiagnostischen Verfahrens ist die Kenntnis des Proteingehalts des jeweiligen Antigens erforderlich.

Hierzu wurde das eluierte Antigen mit Hilfe der Biuret-Methode auf seinen Eiweißgehalt getestet (Ohnishi 1978). Es wurden steigende Proteinkonzentrationen nach der Reaktion mit dem Biuret-Reagens und Folin photometrisch gemessen und als Eichkurve in Darstellung gebracht. Die Probe des Eluats wurde mit Biuret und Folin hierzu in gleichen Teilen versetzt. Die daraus entstandenen Extinktionswerte wurden in die Eichkurve eingetragen und konnten so als Proteingehalt analog zur Eichkurve abgelesen werden.

Für die oben beschriebenen Antigene ergab sich ein Proteingehalt von ca. 1-12 µg/ml.

3.3.3.3. Enzyme-linked Immunosorbent Assay (ELISA)

Beim Routine-ELISA wurde folgendes Material verwendet:

- Kobaltsterile Polystyrol-Mikrotiterstrips, Platte mit 96 Vertiefungen, F-Form (Firma Dynatech 695061)
- PBS-Puffer (pH 7,2):
 - ◆ 72,0 g NaCl (Fa. Merck 106 404)
 - ◆ 14,8 g Na₂HPO₄ (Fa. Merck 6586)
 - ◆ 4,3 g KH₂PO₄ (Fa. Merck 4873)
 - ◆ Auf 10 l Aqua dest. Auffüllen
- Waschlösung: PBS-Tween
 - ◆ 1 l PBS
 - ◆ 0,5 ml Tween 20 (Fa. Merck 822 184)
- Coating Puffer: 0,1 M Na-Carbonatpuffer (pH 9,6)
 - ◆ 3,1 g Na₂CO₃ (Fa. Merck 6392)
 - ◆ 5,9 g NaHCO₃ (Fa. Merck 6329)
 - ◆ 0,1 g NaN₃ (Fa. Merck 6688)
 - ◆ Auf 1 l Aqua dest. Auffüllen
- Inkubationspuffer. PBS-BSA (Bovine Serum Albumin) 5%
 - ◆ 100 ml PBS-Tween

- ◆ 5,0 g BSA (Fa. Sigma A-2153)
- ◆ 100 µl Twenn 20 (Fa. Merck 822 184)
- Substratpuffer: 0,1 M Phosphat-Citratpuffer (pH 5,0):
 - ◆ 14,2 g Phosphatpuffer Na_2HPO_4 (Fa. Merck 6586) in 1 l Aqua dest.
 - ◆ 21,0 g Citronensäure (Fa. Merck 244) in 1 l Aqua dest.
 - ◆ davon mischen: 680 ml Phosphatpuffer mit 320 ml Citronensäure
 - ◆ pH-Einstellung mit H_2O_2 30% (Fa. Merck 108 597) 100 µl/100 ml
- Substratlösung:
 - ◆ 10 mg O-Phenylendiamin (1 Tablette, Fa. Sigma P-8287)
 - ◆ 60 ml Substratpuffer
- Stopplösung:
 - ◆ 1N H_2SO_4 (Fa. Merck 1.09072) pro Vertiefung (Mischung:
- Konjugatlösung:
 - ◆ 5µl Anti-Human IgG, HRP-konjugiert vom Kaninchen (Horseradish-Peroxidase-Conjugated Rabbit Anti-Human IgG, Fa. DAKO P214)
 - ◆ 10 ml Inkubationspuffer

Die optimale Antigenkonzentration (siehe Tabelle 5) für die Beschichtung der ELISA-Platten wird durch eine Verdünnungsreihe (chequer-board) ermittelt. Das Volumen des im Coating-Puffer suspendierten Antigens beträgt 100µl pro Napf. Es werden insgesamt pro Serum drei Näpfe vorbereitet, von denen der dritte nur mit Coating-Puffer gefüllt ist und somit nicht mit Antigen beschichtet wird. Diese Maßnahme dient dazu, eventuelle unspezifische Plattenbindungen im Testserum zu identifizieren (Leeransatz).

Die mit Antigen beschichteten Platten werden zunächst eine Stunde bei 37°C inkubiert und anschließend über Nacht bei ca. 4°C in den Kühlschrank gestellt. Am darauffolgenden Tag werden die Platten mit der Waschlösung fünfmal gewaschen und anschließend mit Inkubationspuffer für eine Stunde bei 37°C geblockt.

Im nächsten Schritt werden die 1:160 in Inkubationspuffer verdünnten Patientenseren sowie die Positiv- und Negativkontrollseren in einem Volumen von 100 µl pro Napf bei 37°C für eine Stunde inkubiert. Die Platte wird anschließend erneut fünfmal gewaschen.

Es folgt die Inkubation der Näpfe mit je 100µl verdünnter (1:2000) Konjugatlösung bei 37°C für eine Stunde und anschließendem fünfmaligem Waschgang.

Die Substratlösung wird direkt vor Gebrauch hergestellt und mit 100µl pro Napf pipettiert. Die Platte wird anschließend bei Raumtemperatur im Dunkeln für exakt 30 Minuten inkubiert und unmittelbar mit der Stopplösung geblockt. Die Extinktion der Farbreaktion kann daraufhin bei 492 nm im Photometer (Fa. SLT 16598) gemessen werden.

Eine Standardkurve zur Quantifizierung spezifischer Antikörper in Antikörpereinheiten (AKE) wird nach der MONA-Methode (multiple of normal activity) von Felgner erstellt (Felgner 1978): Ein Serumpool von deutschen Blutspendern ohne nachweisbare Antikörper gegen ein umfangreiches Panel von Helminthen-Antigenen wird in einer Verdünnung von 1:160 als Negativ-Kontrollserum verwendet (AKE=1). Für jede Helminthiasis wird ein Positiv-Kontrollserum aus einem Pool hochpositiver Seren von Patienten mit parasitologisch nachgewiesener Infektion (Monoinfektion mit Ausschluss anderer Helmintheninfektionen) kalibriert. Dazu wird die Verdünnung ermittelt, bei der das Positiv-Kontrollserum im jeweiligen ELISA dieselbe Extinktion wie das Negativ-Kontrollserum aufweist (sog. Normalaktivität). Dann werden Verdünnungen der Positivkontrolle kalibriert, die dem 10-, 33- und 100-fachen dieser Normalaktivität entsprechen. Die Verdünnung der 100-fachen Normalaktivität muss hierbei oberhalb des oberen Wendepunkts der Extinktionskurve liegen; die Doppeltansätze der Standardkurve dürfen nicht mehr als 15% von einander abweichen.

Anhand der Standardkurve wird die Konzentrationen der spezifischen Antikörper der im Doppelansatz untersuchten Patientenprobe (Mittelwert des Doppelansatzes) als Antikörpereinheit (AKE) errechnet und entsprechend dem Vielfachen der normalen Serumaktivität des Negativ-Serumpools von deutschen Blutspendern ausgedrückt. Testergebnisse, bei denen die Doppeltansätze der Patientenproben mehr als 20% differieren und bei denen der Leeransatz mehr als 25% über der Extinktion der Negativ-Kontrolle liegt, müssen wiederholt werden. Ergebnisse, die auch bei Wiederholung diese Diskrepanzen aufweisen, können nicht verwertet werden.

Der Grenzwert der Tests liegt in der Regel bei 10 AKE (Ausnahme Toxocara-ELISA: 15 AKE), definiert mit einem 95%-igen Konfidenzintervall aus 200 Seren von gesunden deutschen Probanden. AKE unter 10 (15 bei Toxocariasis) werden als negativ bewertet, AKE von 10-14 (bzw. 15-19) als grenzwertige, von 15-24 als niedrige, von 25-69 als mittlere und ab 70 als hohe Antikörperkonzentration beurteilt (Felgner 1978).

3.3.3.4. Immun-Fluoreszenz-Antikörper-Test (IFAT)

Diese immundiagnostische Methode wird routinemäßig zum semiquantitativen Nachweis von Antikörpern der Klasse IgG gegen Zerkarien von *Schistosoma ssp* und einer Reihe anderer Parasiten (z.B. *Plasmodium falciparum/vivax*, *Leishmania infantum* *Trypanosoma cruzi/brucei* und viele andere) angewandt.

Für die Schistosomiasis-Diagnostik werden als Antigen Zerkarien aus infizierten Schnecken gewonnen und auf markierte Objektträger fixiert (Mehlhorn 1995). Jeder Objektträger erhält so 12 Reaktionsfelder, auf denen sich die Antigenerkennungsstellen befinden.

Im ersten Schritt werden in PBS-Puffer verdünnte Patientenseren auf die Reaktionsfelder pipettiert und mit dem Antigen inkubiert. Bei Vorhandensein von spezifischen Antikörpern im Patientenserum entsteht ein Ag-Ak-Komplex. Ungebundene Serumantikörper werden durch mehrmaliges Waschen entfernt.

Im zweiten Schritt wird jedes Antigenreaktionsfeld mit Fluorescein-markierten Antikörpern gegen humanes IgG (Evans Blue + Fluoline + PBS) inkubiert. Ag-Ak-Komplexe können so mit fluorescein-markiertem Anti-IgG reagieren. Der Überschuss wird erneut durch Waschen entfernt. Die Objektträger werden anschließend eingedeckt, unter dem Fluoreszenzmikroskop analysiert und beurteilt. Zur Ermittlung des Endtiters wird schließlich die letzte eindeutige Fluoreszenz der Verdünnungsreihe dokumentiert. Die verwendeten Referenzbereiche sind: Titerstufe < 1:32= negativ, 1:32= grenzwertig, \geq 1:64= positiv

3.3.3.5. Indirekter Hämagglutinationstest (IHA)

Der IHA dient zum qualitativen und quantitativen in-vitro-Nachweis von spezifischen Antikörpern (IgG) gegen zahlreiche Parasiten in Humansen. Human-Erythrozyten, die mit dem entsprechenden Antigen beschichtet wurden, agglutinieren in Gegenwart von entsprechenden Antikörpern in menschlichen Serumproben. In der Routinediagnostik bei der Studienpopulation wurde ein kommerzieller Testkit (Cellognost-Schistosomiasis) der Firma DADE Behring verwendet (REF OTGN 13), der auf dem Antikörpernachweis gegen Adultantigene von *Schistosoma mansoni* beruht. Aufgrund der Antigenverwandtschaft werden auch Antikörper gegen *Schistosoma haematobium* und *Schistosoma intercalatum* erfasst. Die verwendeten Referenzwerte sind: Titerstufe \leq 1:16: negativ, 1:32= grenzwertig, \geq 1:64= positiv.

3.4. Statistische Methoden

Die Berechnungen für die deskriptive Beschreibung der Patientendaten wurden mit Hilfe des Computerprogramms Exel (Microsoft® Exel 2000) durchgeführt. Zur statistischen Auswertung wurde das vom CDC (Centers of Disease Control and Prevention, Atlanta, USA) entwickelte Statistik-Programm EpiInfo, Version 3.3.2. verwendet. Damit wurde die statistische Signifikanz anhand von Haenszel-Chi-Quadrat-Tests errechnet. Das Signifikanzniveau aller Ergebnisse wurde auf $p < 0.05$ definiert.

4. ERGEBNISSE

4.1. Allgemeine Beschreibung des Gesamtkollektivs der Patienten der Abteilung für Infektions- und Tropenmedizin der LMU München

In den Jahren 1989 bis 2008 wurden insgesamt 33.717 Patienten in der poliklinischen Ambulanz der Abteilung für Infektions- und Tropenmedizin vorstellig, die sich einmal oder mehrmals zur Untersuchungsterminen eingefunden haben. Jeder Untersuchungstermin entsprach einem Datensatz in der allgemeinen Patientendatenbank. Von 33.717 Patienten stammten 20.981 (62%) aus Deutschland, Nordeuropa und USA. 1.208 (3,6%) stammten aus Süd- und Osteuropa. 11.528 (34,4) waren Migranten aus tropischen und subtropischen Gebieten.

4.2. Beschreibung der Studienpopulation

Von den ca. 34.000 Datensätzen in der allgemeinen Patientendatenbank konnten insgesamt 497 Datensätze der Erstvisiten von Patienten mit einer mikroskopisch gesicherten Wurminfektion („Fälle“) und 80 Kontrollen („Kontrollen“) zur Auswertung verwendet werden. Zusätzlich wurden 44 Datensätze aus Folgevisiten ausgewertet (siehe Abbildung 5).

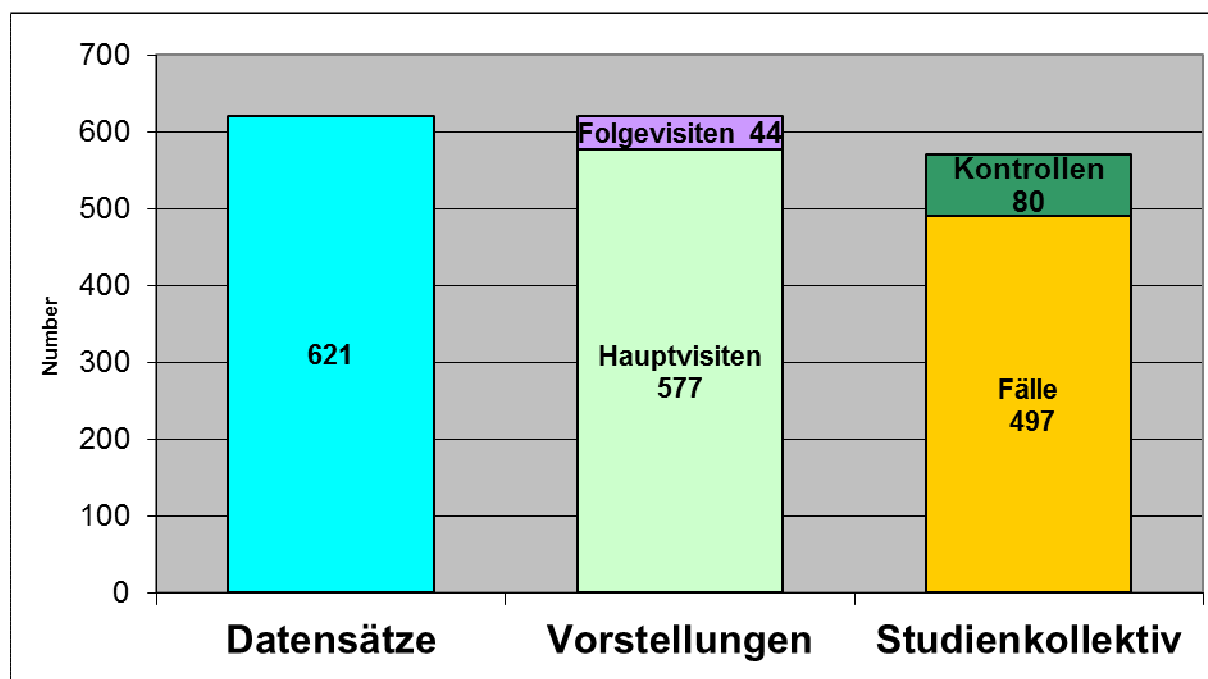


Abbildung 5: Zusammenfassende Darstellung der Studienpopulation

4.2.1. Patientenkollektiv (Fälle)

Es stellten sich insgesamt 497 auswertbare Patienten mit einer nachgewiesenen Helminthiasis (ausgenommen Enterobiasis, Echinokokkose und Zystizerkose) im Zeitraum von 1989 bis 2008 in der Abteilung für Infektions-und Tropenmedizin zu einer medizinischen Untersuchung vor. Die Patientengruppe wurde aufgrund der Angaben über Geburtsland und Einreise nach Deutschland in zwei Untergruppen eingeteilt. Es wurden aus westlichen Industrieländern stammende Reiserückkehrer (66 %) und die im subtropischen bzw. tropischen Ausland geborenen Migranten (34 %) unterschieden.

Die Diagnosen aller Patienten waren wie folgt verteilt:

- **Ankylostomiasis** **15%** (n = 77)
- **Askariasis** **25%** (n = 122)
- **Fasziolose** **1%** (n = 6)
- **Filariose** **5%** (n = 25)
 - *Wuchereria bancrofti*-Infektion (n = 2)
 - Loiasis (n = 5)
 - *Mansonella perstans*-Infektion (n = 8)
 - Onchozerkose (n = 10)
- **Schistosomiasis** **11%** (n = 54)
 - *Schistosoma haematobium*-Infektion (n = 17)
 - *Schistosoma intercalatum*-Infektion (n = 1)
 - *Schistosoma mansoni*-Infektion (n = 36)
- **Strongyloidiasis** **10 %** (n = 52)
- **Trichinose** **1%** (n = 4)
- **Trichuriasis** **22%** (n = 108)
- **Mischinfektionen** **10%** (n = 49)

Die prozentuale Verteilung der Diagnosen aller Patienten, der Reiserückkehrer (TR) und der Migranten (M) ist in Tabelle 6 sowie in Abbildung 6 zusammengefasst.

Die Diagnosen in den beiden Gruppen sind unterschiedlich in Ihrer Häufigkeit vertreten. Die am häufigsten nachgewiesene Wurmerkrankung bei den Reiserückkehrern ist die Askariasis, gefolgt von Trichuriasis, Ankylostomiasis, Schistosomiasis, Strongyloidiasis und Filariosen. Trichinose und Fasziolose sind sehr selten. In der Gruppe der Migranten sind dagegen Strongyloidiasis, Ankylostomiasis, Schistosomiasis und Trichuriasis in etwa gleich verteilt. Askaris-Infektionen

und Filariosen liegen bei ca. 8%. Fasziosen sind selten, Trichinosen kamen nicht vor. Auffällig ist zudem der vergleichsweise höhere Anteil an Mischinfektionen bei den Migranten.

Verteilung der Diagnosen bei Reiserückkehrern und Migranten

Diagnose	Patientenkollektiv	
	Reiserückkehrer Anzahl (% von TR)	Migranten Anzahl (% von M)
Ankylostomiasis	49 (15%)	28 (17%)
Ascariasis	108 (32%)	14 (8%)
Fasciolose	5 (2%)	1 (1%)
Filariose	12 (4%)	13 (8%)
Schistosomiasis	27 (8%)	27 (16%)
Strongyloidiasis	20 (6%)	32 (19%)
Trichinose	4 (1%)	0 (0%)
Trichuriasis	82 (25%)	26 (15%)
Mischinfektionen	22 (7%)	27 (16%)
Total	329 (100%)	168 (100%)

Tabelle 6: Verteilung der Diagnosen bei Reiserückkehrern und Migranten

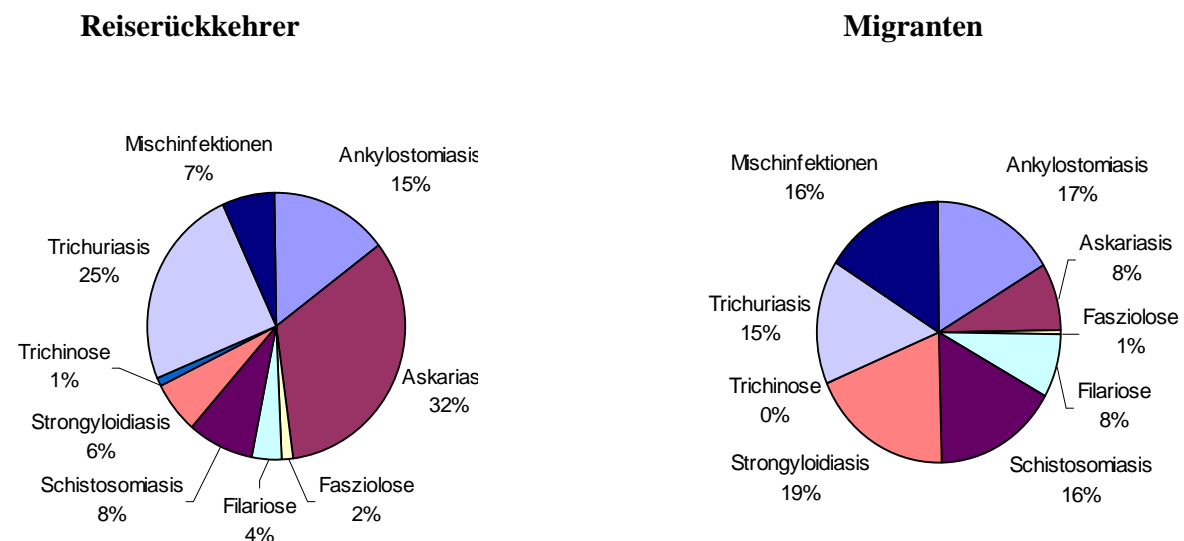


Abbildung 6: Verteilung der Diagnosen bei Reiserückkehrern und Migranten

4.2.2. Kontrollgruppe

Als Negativkontrollen (CO) dienten 80 gesunde, nie in den Tropen oder Subtropen gewesene Personen ohne Hinweise auf eine Helminthiasis in der Vorgeschichte. Die Kontrollgruppe wurde ausschließlich bei der Auswertung der demographischen und labordiagnostischen Ergebnisse als Vergleichsgruppe herangezogen.

4.3. Basisdaten stratifiziert nach Diagnosen

4.3.1. Demographische Daten

4.3.1.1. Geschlechterverteilung

Die Patientengruppe sowie die Kontrollgruppe zeigten eine durchschnittliche Verteilung bezüglich Alter und Geschlecht. In der Patientengruppe waren 62 % Männer (57 % bei den Reiserückkehrern und 69 % bei den Migranten) versus 69% Männer in der Kontrollgruppe.

Einen statistisch signifikanten Unterschied in der Geschlechterverteilung zwischen Patientenkollektiv und Kontrollgruppe gibt es nicht. Im Vergleich zwischen Reiserückkehrern und Migranten ist der Frauenanteil in der Gruppe der Reiserückkehrer statistisch signifikant größer.

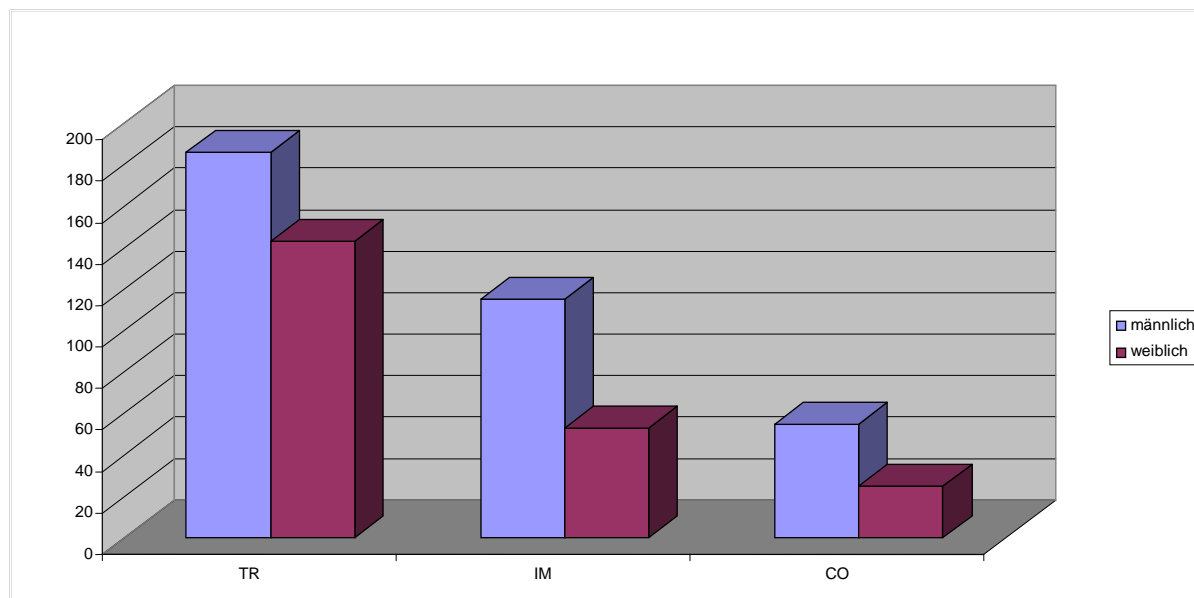


Abbildung 7: Geschlechterverteilung der Studiengruppen

4.3.1.2. Altersverteilung

Die Altersverteilung zeigt in beiden Patienten-Gruppen (TR und M) den höchsten prozentualen Anteil in der mittleren Altersgruppe zwischen 18 und 31 Jahren, während in der Kontrollgruppe (CO) der Peak in der Altersgruppe zwischen 31 und 50 Jahren liegt.

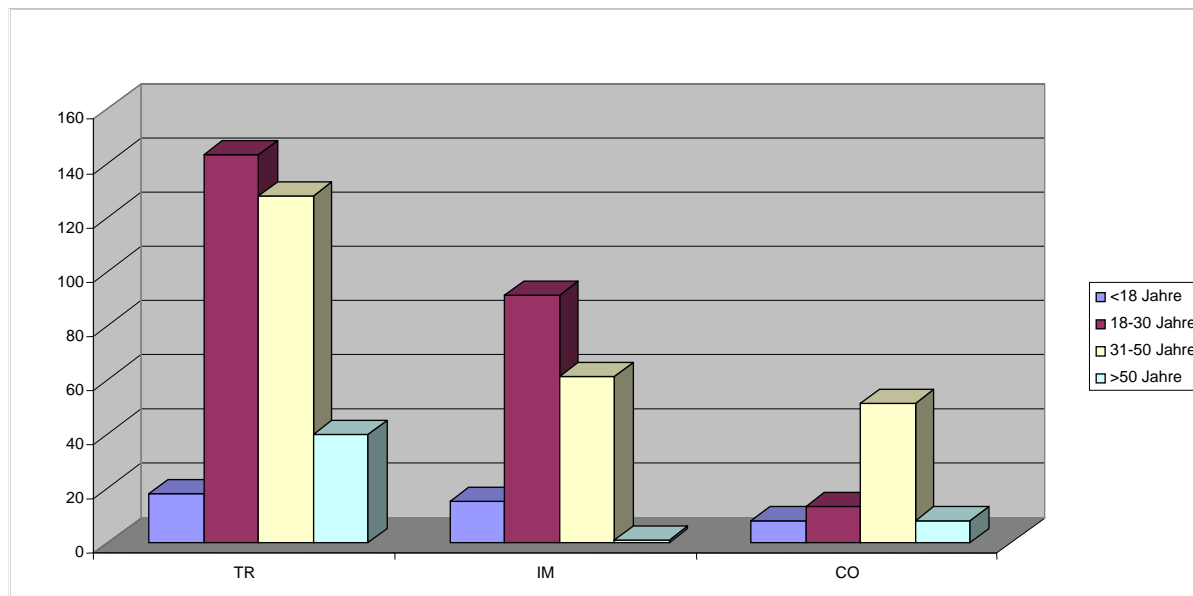


Abbildung 8: Altersverteilung der Studiengruppen (Reiserückkehrer = TR, Migranten = M) und Kontrollen (CO)

Das Durchschnittsalter liegt bei den Reiserückkehrern bei 34 Jahren, das der Migranten bei 29 Jahren und das der Kontrollen bei 36 Jahren. So sieht man, dass der höchste prozentuale Anteil in allen drei Populationen von der mittleren Altersgruppe zwischen 25 und 40 Jahren dargestellt wird.

Vergleicht man nun die Alters-Durchschnittswerte stratifiziert nach Diagnosen, so fällt auf, dass in nahezu allen Diagnosegruppen die Reiserückkehrer etwas älter sind als die Migranten. Lediglich bei den Schistosomiasis-Patienten sind die Patienten beider Gruppen (TR und M) gleichaltrig.

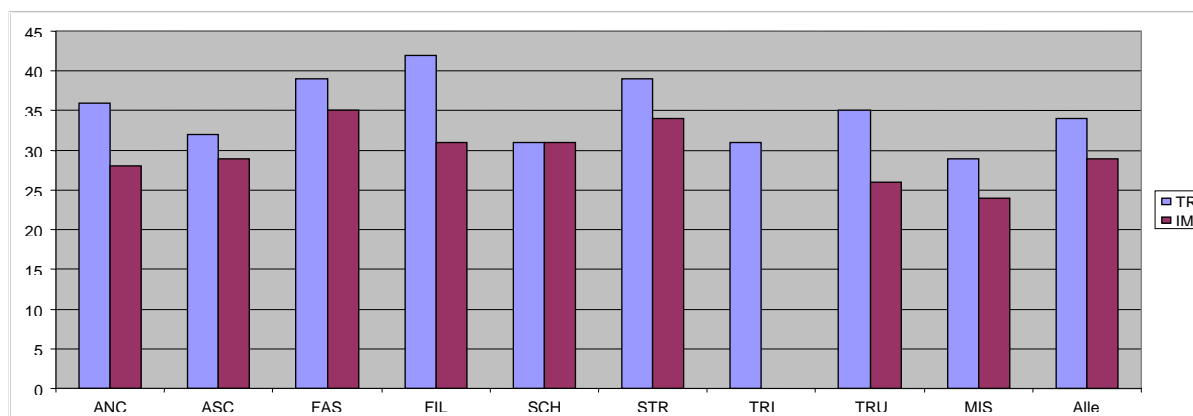


Abbildung 9: Durchschnittliche Altersverteilung der Reiserückkehrer und Migranten unterteilt nach Diagnosen

4.3.2. Herkunft und Reiseanamnese

4.3.2.1. Herkunft der Patienten

Eine zusammenfassende Darstellung der Herkunft der Patienten unterteilt nach (Sub)Kontinenten ist in Abbildung 10 aufgeführt.

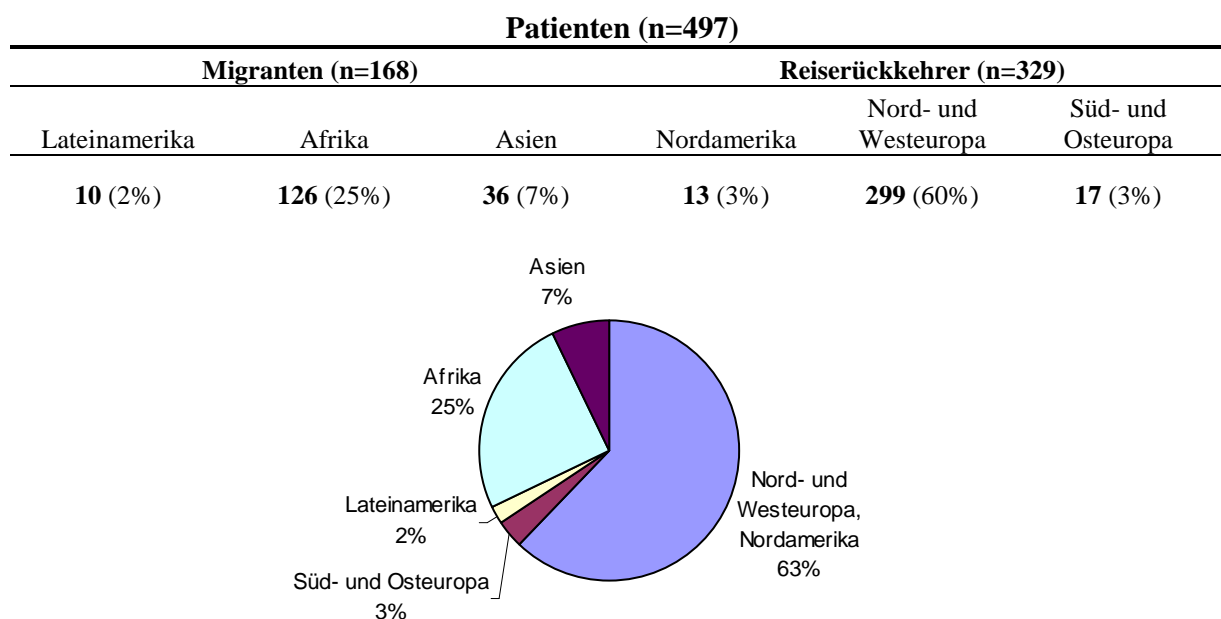


Abbildung 10: Geographische Herkunft der Patienten

Von den 329 westlichen Reiserückkehrern stammen die meisten aus Deutschland (83%), ein geringer Teil (17 %) ist im restlichen Europa oder in Nordamerika aufgewachsen.

Von 168 Migranten stammen die meisten (75 %) aus Afrika, wobei hiervon über die Hälfte (55%) in Westafrika gebürtig sind (siehe Tabelle 7). Bei den asiatischen Migranten war der Anteil aus Südasien (insbes. Indien) am höchsten.

Bei weiterer Betrachtung der Herkunft und unter Berücksichtigung der Diagnose weisen die immigrierten Patienten folgende Verteilung auf:

Grundsätzlich stammen die Patienten aus allen Diagnosegruppen am häufigsten aus Afrika. Nahezu alle Migranten mit einer Schistosomiasis sind Afrikaner. Ein Patient mit Schistosomiasis wurde in Asien geboren, hatte jedoch mehrere Aufenthalte in Afrika in der Vorgeschichte. Nachdem bei allen Diagnosegruppen Afrika der häufigste Ursprungskontinent darstellt, wurde in diesem Kontinent eine zusätzliche Unterteilung in einzelne Regionen in Anlehnung an die „UN Subregions of Africa“ vorgenommen (siehe Abbildung 11).

Diagnose	Anzahl Patienten	Herkunft der Migranten						
		Lateinamerika	Afrika				Asien	
			Nord-Afrika	Ost-Afrika	Zentral-Afrika	West-Afrika	Süd-Afrika	Region uk
Ankylostomiasis	28	1 (4%)						7 (25%)
		Nx	0	1	2	17	0	0
		%	0%	5%	10%	85%	0%	0%
Askariasis	14	1 (7%)						4 (29%)
		Nx	0	1	0	6	2	0
		%	0%	11%	0%	67%	22%	0%
Filariosen	13	0 (0%)						2 (16%)
		Nx	0	1	6	4	0	0
		%	0%	10%	50%	40%	0%	0%
Schistosomiasis	27	0 (=%)						1 (4%)
		Nx	2	4	5	15	0	0
		%	8%	15%	19%	58%	0%	0%
Strongyloidiasis	32	2 (6%)						5 (16%)
		Nx	0	5	2	16	2	0
		%	0%	20%	8%	64%	8%	0%
Trichuriasis	26	5 (19%)						8 (31%)
		Nx	5	3	3	1	1	
		%	0%	39%	23%	23%	8%	8%
Mischinfektionen	27	1 (4%)						3 (11%)
		Nx	0	0	7	10	4	2
		%	0%	0%	30%	44%	17%	9%
Total			2	17	24	71	9	3
%	168 (100%)	10 6%			126 75%			32 19%

Tabelle 7.: Herkunft der Migranten stratifiziert nach Diagnosen

Hierbei fiel auf, dass Westafrika die insgesamt häufigste Ursprungsregion der afrikanischen Migranten darstellt, die im oben genannten Zeitraum in der Abteilung für Tropenmedizin mit einer Wurminfektion vorstellig wurden. Insbesondere die Patienten mit Ankylostomiasis (85%), Askariasis (67%) und Strongyloidiasis (64%) stammen zum Großteil aus Westafrika.

Von den 13 Patienten mit einer Filariose wuchsen 2 in Asien und 11 in Afrika auf. Lediglich einer der Afrikaner stammt aus Ostafrika, die restlichen 10 stammen (wie zu erwarten) aus West- und Zentralafrika.

Auch der Großteil der Schistosomiasis-Patienten waren Westafrikaner (58%), wobei Patienten aus allen Regionen Afrikas vertreten waren. Aus dem südlichen Afrika stammen 22 % der afrikanischen Patienten mit Askariasis. Auch einige Patienten mit Schistosomiasis und Trichuriasis sind im südlichen Afrika aufgewachsen. Aus Nordafrika stammen lediglich zwei Migranten, die eine Schistosomiasis-Infektion aufwiesen.

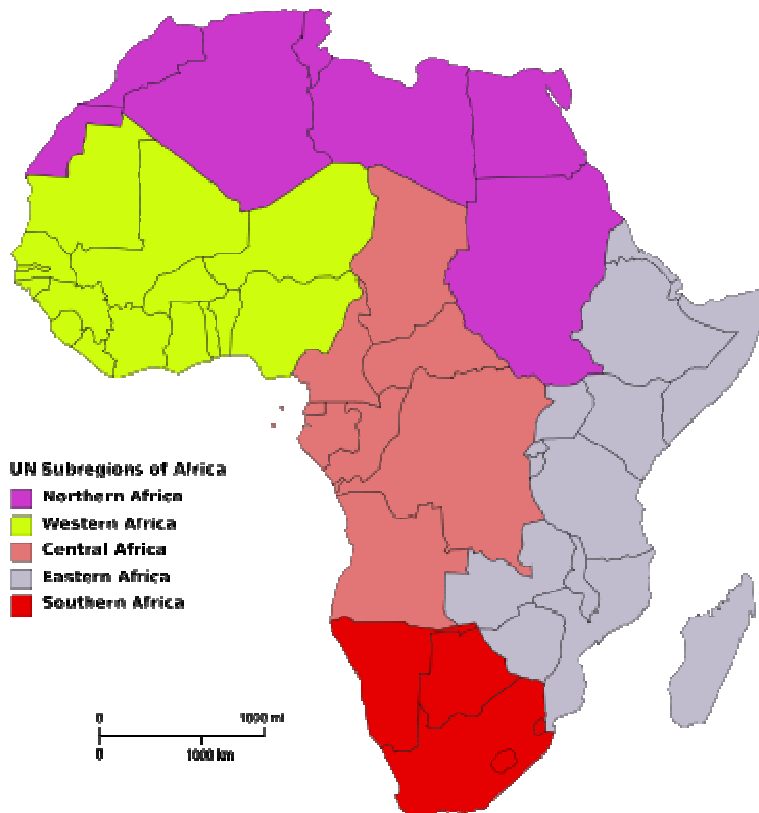


Abbildung 11: Einteilung der Afrikanischen Regionen

4.3.2.2. Reiseziele der Reiserückkehrer

Bei den Reiserückkehrern konnte man zunächst eine relativ gleichmäßige Verteilung in Bezug auf die besuchten Reiseländer (Kontinente) ermitteln, wobei Asien mit 42% vor Afrika (34%) und Lateinamerika (24%) am häufigsten vertreten war.

Eine Zuordnung der spezifischen Diagnosen zu den einzelnen Reiseländern, die in „Regionen“ (s. o.) zusammengefasst wurden, ergab zusammenfassend eine geringe Fallzahl für alle Diagnosen für Reiserückkehrer aus Mittelamerika, aus der Karibik, aus Nordafrika, aus dem Nahen Osten und aus Zentralasien. Eine hohe Fallzahl für Infektionen mit Geohelminthen wurde in Indien und Süd-Ost-Asien verzeichnet.

Die führende Region bei den Fällen von Filariose, insbesondere bei Loa-Loa, ist Zentralafrika. Westafrika ist das Gebiet, aus dem die meisten der untersuchten Afrika-Rückkehrer mit Ankylostomiasis zurückgekehrt sind. Im südlichen Afrika (v. a. Malawi) und in Westafrika wurden die meisten Schistosomiasis-Erkrankungen akquiriert. Die lateinamerikanischen Länder spielen beim Erwerb einer reiseassoziierten Wurminfektion eher eine untergeordnete Rolle.

Eine Zusammenfassung der geographischen Daten der Reiserückkehrer ist in Tabelle 8 dargestellt.

Diagnose	Personen, deren RL* bekannt		Ziele der Reisenden													
			Lateinamerika			Afrika						Asien				
			Mittel- Amerika	Karibik	Süd- Amerik a	Nord- Afrik a	West- Afrika	Zentral- Afrika	Ost- Afrika	Südl. Afrika	Region unbekannt	Naher Osten	Zentral- Asien	Süd-Asien	Süd-Ost- Asien	Region unbekannt
Ankylostomiasis	34	N	11 (32%)			12 (35%)						16 (47%)				
		Nx	4	2	5	0	9	0	0	1	2	0	0	7	8	1
		% von N	36%	18%	46%	0%	75%	0%	0%	8%	17%	0%	0%	44%	50%	6%
Askariasis	63	N	20 (32 %)			17 (27%)						33 (52%)				
		Nx	3	3	14	4	4	3	0	4	2	1	2	15	12	3
		% von N	15%	15%	70%	25%	25%	19%	0%	25%	13%	3%	6%	46%	36%	9%
Filariose	10	N	0			10 (100%)						2 (20%)				
		Nx	0	0	0	0	3	7	2	1	0	0	1	0	0	1
		% von N	0%	0%	0%	0%	30%	70%	20%	10%	0%	0%	50%	0%	0%	50%
Schistosomiasis	22	N	1 (5%)			22 (100%)						2 (9%)				
		Nx	0	0	1	0	7	1	6	11	1	0	0	2	0	0
		% von N	0%	0%	100%	0%	32%	5%	27%	50%	5%	0%	0%	100%	0%	0%
Strongyloidiasis	12	N	4 (33%)			4 (33%)						6 (50%)				
		Nx	1	1	2	0	2	1	1	1	0	0	1	3	3	0
		% von N	25%	25%	50%	0%	50%	25%	25%	25%	0%	0%	17%	50%	50%	0%
Trichuriasis	58	N	14 (24%)			11 (19%)						35 (60%)				
		Nx	2	0	12	0	0	0	7	5	1	2	1	22	8	2
		% von N	14%	0%	86%	0%	0%	0%	64%	46%	9%	6%	3%	63%	23%	6%
Mischinfektionen	16	N	7 (44%)			5 (31%)						3 (19%)				
		Nx	3	0	4	0	0	2	2	2	0	0	0	1	1	1
		% von N	43%	0%	57%	0%	0%	40%	40%	40%	0%	0%	0%	33%	33%	33%
TOTAL	217		13	6	38	4	25	14	18	25	6	3	5	50	33	8
	Personen		24%	13%	70%	5%	33%	18%	24%	33%	8%	3%	5%	51%	34%	8%
	235 Reisen		57 (24%)			81 (34%)						97 (42%)				

Tabelle 8: Reiseziele der Reiserückkehrer in Bezug auf die Diagnose (N= Anzahl der Reisen pro Kontinent, Nx = Anzahl der Reisen pro Region, mehrere Regionen möglich, * Reiseland)

4.3.2.3. Herkunft und Reiseziele der Kontrollgruppe

Die Patienten der Kontrollgruppe stammen allesamt aus westlichen Industrieländern und gaben in der Vorgeschichte keine Auslandsaufenthalte in tropischen und subtropischen Gebiete an.

4.3.3. Anamnestiche und klinische Daten

Das klinische Beschwerdebild der Patienten wurde generell in syndromale Symptomgruppen (Fieber, gastrointestinale Symptome, Hauterscheinungen, Juckreiz, Harnwegsbeschwerden und Atemwegsbeschwerden) sowie in eine Gruppe mit unspezifischen Symptomen (darunter Kopfschmerzen, Müdigkeit, Gelenk- und Muskelschmerzen) unterteilt.

Insgesamt präsentierten 230 von 334 Patienten (69%) mit vorhandenen Angaben zum Beschwerdebild klinische Symptome. 104 Patienten (31%) waren asymptomatisch; bei 163 Patienten waren keine Angaben zur Klinik bekannt. Zusammenfassend wurden am häufigsten gastrointestinale Beschwerden, darunter Durchfall, Blähungen und Oberbauschmerzen angegeben, gefolgt von Hauterscheinungen, unspezifischen Beschwerden, Juckreiz, Fieber, Atemwegsbeschwerden und Harnwegsbeschwerden. Eine zusammenfassende Darstellung der allgemeinen Symptomverteilung ohne Berücksichtigung von Herkunft und Diagnose findet sich in Abbildung 12.

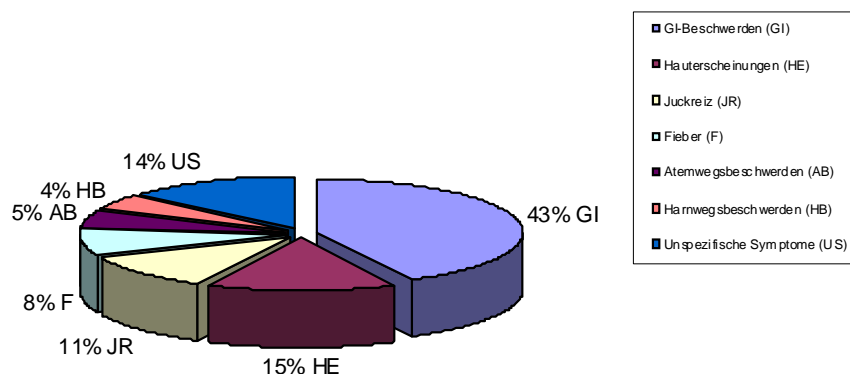


Abbildung 12: Symptomkomplexe bei Patienten mit einer Wurminfektion ohne Berücksichtigung von Herkunft und Diagnose

Symptom-Komplexe bei Reiserückkehrern und Migranten

Unter Berücksichtigung der jeweiligen Diagnose konnten zwischen Reiserückkehrern und Migranten folgende klinische Ergebnisse unterschieden werden:

Diagnose	Angaben vorhanden	Beschwerden		Symptomgruppen						
		Ja	Nein	GI-Beschwerden	Haut-Erscheinungen	Juckreiz	Fieber	Atemwegs-beschwerden	Harnwegs-beschwerden	Unspezi. Beschw.
Ankylostomiasis	n= 36	78% (n= 28)	22% (n= 8)	72% (n= 26)	8% (n= 3)	8% (n= 3)	13,9% (n= 5)	0% (n= 0)	0% (n= 0)	3% (n= 1)
Askariasis	n= 74	57% (n= 42)	43% (n= 32)	47% (n= 35)	10% (n= 7)	3% (n= 2)	5,4% (n= 4)	5% (n= 4)	1% (n= 1)	11% (n= 8)
Filariose	n= 11	100,0% (n= 11)	0,0% (n= 0)	18% (n= 2)	91% (n= 10)	82% (n= 9)	0,0% (n= 0)	9% (n= 1)	0% (n= 0)	9% (n= 1)
Schistosomiasis	n= 22	64% (n= 14)	36% (n= 8)	18% (n= 4)	9% (n= 2)	5% (n= 1)	13,6% (n= 3)	5% (n= 1)	36% (n= 8)	23% (n= 5)
Strongyloidiasis	n= 15	84% (n= 11)	16% (n= 4)	60% (n= 9)	20% (n= 3)	7% (n= 1)	0,0% (n= 0)	7% (n= 1)	0% (n= 0)	40% (n= 6)
Trichuriasis	n= 58	62% (n= 36)	38% (n= 22)	50% (n= 29)	9% (n= 5)	7% (n= 4)	6,9% (n= 4)	3% (n= 2)	2% (n= 1)	14% (n= 8)
Mischinfektionen	n= 14	64% (n= 9)	36% (n= 5)	36% (n= 5)	21% (n= 3)	0% (n= 0)	7% (n= 1)	0 % (n= 0)	0% (n= 0)	21% (n= 3)
Summe	n= 220	66% (n= 146)	34% (n= 74)	48% (n= 108)	14% (n= 34)	9% (n= 21)	7,3% (n= 18)	4% (n= 10)	5% (n= 10)	13% (n= 32)

Tabelle 9: Zusammenfassung der Hauptbeschwerdebilder in Bezug auf die Diagnose bei den Reiserückkehrern (mehrere Symptome pro Patient sind möglich)

Diagnose	Angaben vorhanden	Beschwerden		Symptomgruppen						
		Ja	Nein	GI-Beschwerden	Haut-Erscheinungen	Juckreiz	Fieber	Atemwegs-beschwerden	Harnwegs-beschwerden	unspezifische Beschwerden
Ankylostomiasis	n = 26	54% (n= 14)	46 % (n= 12)	19% (n= 5)	19% (n= 5)	15% (n= 4)	4% (n= 1)	4% (n= 1)	0% (n= 0)	4% (n= 1)
Askariasis	n = 12	50 % (n= 6)	50 % (n= 6)	33% (n= 4)	8% (n= 1)	8% (n= 1)	8% (n= 1)	0% (n= 0)	0% (n= 0)	17% (n= 2)
Filariose	n = 11	100 % (n= 11)	0,0% (n= 0)	36% (n= 4)	55% (n= 6)	36% (n= 4)	18% (n= 2)	0 % (n= 0)	0% (n= 0)	18% (n= 2)
Schistosomiasis	n = 22	86 % (n= 19)	14 % (n= 3)	46% (n= 10)	9% (n= 2)	14% (n= 3)	5% (n= 1)	9% (n= 2)	23% (n= 5)	14% (n= 3)
Strongyloidiasis	n = 28	82 % (n= 23)	18 % (n= 5)	39% (n= 11)	11% (n= 3)	11% (n= 3)	14% (n= 4)	18% (n= 5)	0% (n= 0)	29% (n= 8)
Trichuriasis	n = 15	73 % (n= 11)	27 % (n= 4)	20% (n= 3)	20% (n= 3)	13% (n= 2)	13% (n= 2)	7% (n= 1)	0% (n= 0)	27% (n= 4)
Mischinfektionen	n= 22	74% (n= 17)	26% (n= 6)	39% (n= 9)	17% (n= 4)	13% (n= 3)	0% (n= 0)	4% (n= 1)	9% (n= 2)	14% (n= 3)
Summe	n =114	74 % (n= 84)	26 % (n= 30)	43% (n= 37)	18% (n= 20)	15% (n= 17)	10% (n= 11)	8% (n= 9)	4% (n= 5)	18% (n= 20)

Tabelle 10: Zusammenfassung der Hauptbeschwerdebilder in Bezug auf die Diagnose bei den Migranten (mehrere Symptome pro Patient sind möglich)

Die Fragestellung, ob generell Beschwerden angegeben wurden oder nicht, ergab zwischen Reiserückkehrern und Migranten keinen statistisch signifikanten Unterschied. Somit waren beide Gruppen insgesamt gleich häufig symptomatisch.

Die Unterteilung der klinischen Symptomatik in einzelne Symptomgruppen unter Berücksichtigung der Diagnose ergab folgende Ergebnisse:

Reiserückkehrer mit einer *Ankylostomiasis* zeigten sehr häufig (72%) gastrointestinale Beschwerden, während diese bei Migranten eher selten vorkam (19%). Alle anderen Symptomgruppen waren in beiden Populationen eher gleich selten vertreten (<20%).

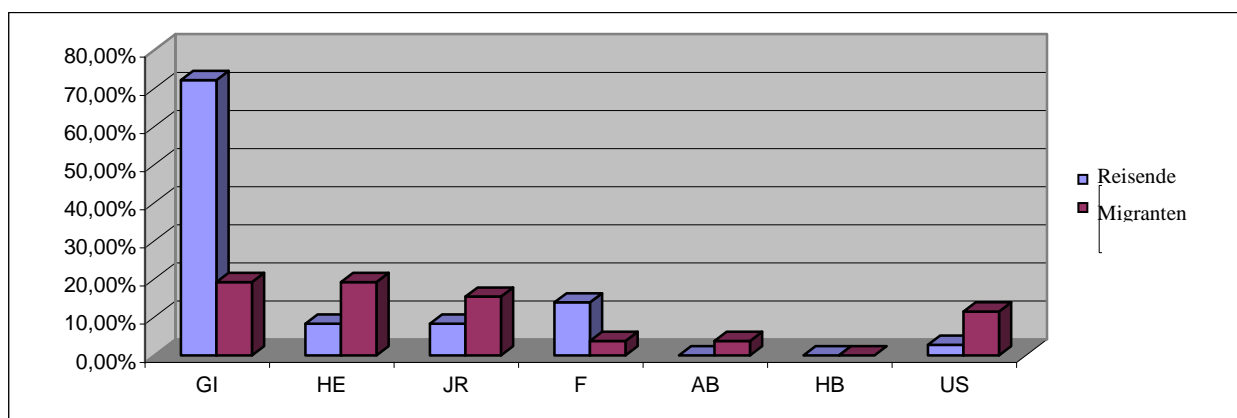


Abbildung 13: **Ankylostomiasis**: Symptomgruppen bei Reiserückkehrern und Migranten

Bei den *Askariasis*-Patienten gab es keinen wesentlichen Unterschied in der klinischen Symptomatik zwischen Reiserückkehrern und Migranten. In beiden Gruppen wurden am häufigsten gastrointestinale Symptome beobachtet, wobei der Anteil der asymptomatischen Patienten sowohl bei den Reiserückkehrern als auch bei den Migranten bei nahezu der Hälfte der Patienten lag (TR 50%, M 43%). Die weitere Verteilung der Beschwerdebilder ergab in beiden Gruppen ein vergleichbares Ergebnis.

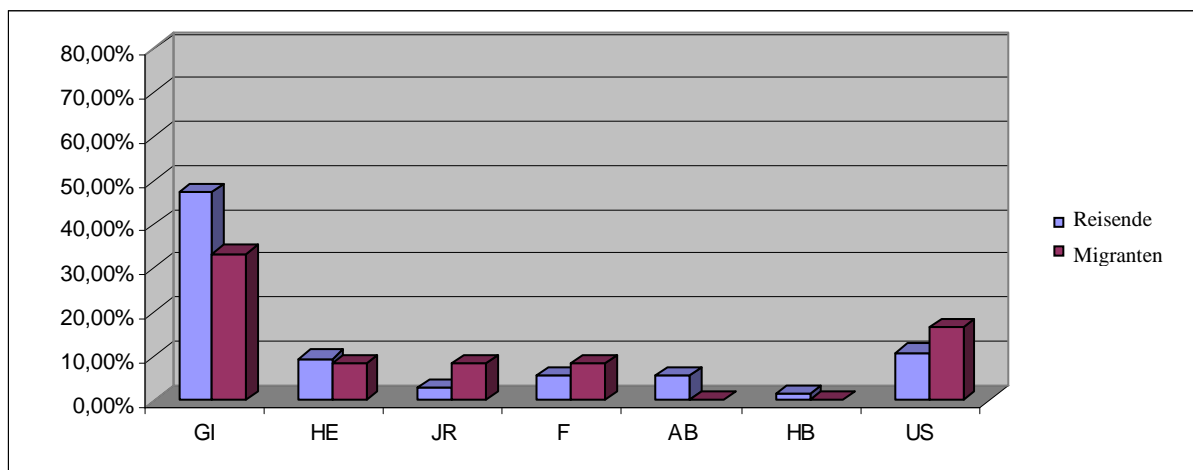


Abbildung 14: **Askariasis**: Symptomgruppen bei Reiserückkehrern und Migranten

In beiden Gruppen hatten alle Patienten (100%) mit einer Filariose spezifische Symptome, wobei Hauterscheinungen in beiden Gruppen am häufigsten vertreten waren. Juckreiz wurde in der Gruppe der Reiserückkehrer signifikant häufiger angegeben als in der Gruppe der Migranten. Diese präsentierten häufiger gastrointestinale Beschwerden.

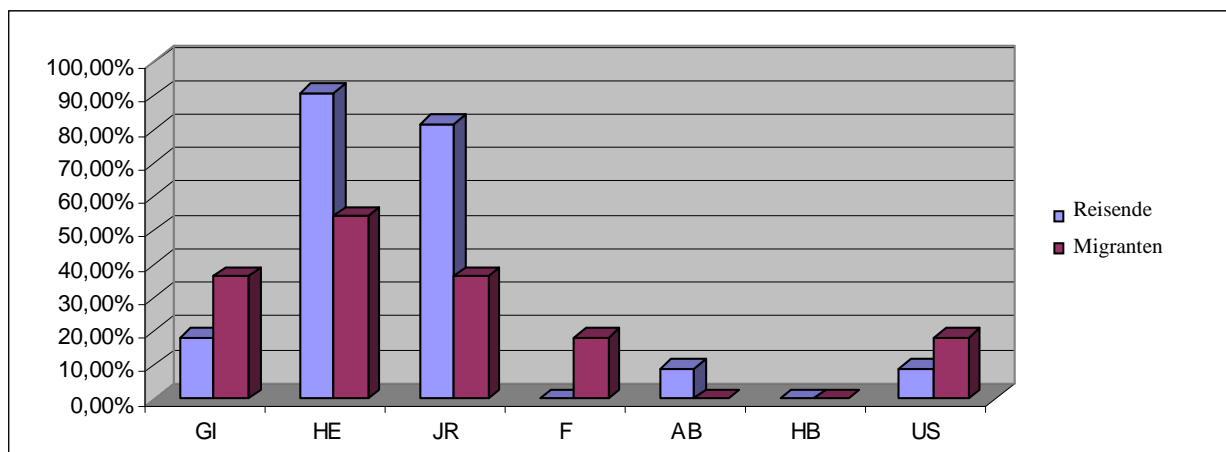


Abbildung 15: **Filariose**: Symptomgruppen bei Reiserückkehrern und Migranten

Die Schistosomiasis zeigte sich im Allgemeinen bei den Migranten erheblich häufiger symptomatisch als bei den Reiserückkehrern. Zumeist handelte es sich hier um gastrointestinale Beschwerden, gefolgt von Harnwegsbeschwerden und unspezifischer Allgemeinsymptomatik. Es wurde dann eine zusätzliche Unterteilung in die einzelnen Schistosomiasis-Formen (Blasen- bzw. Darmbilharziose) vorgenommen. Hierbei zeigten sich zunächst folgende Ergebnisse:

Bilharziose- formen	Angaben vorhanden	Beschwerden		Symptomgruppen						
		Ja	Nein	GI- Beschwerden	Haut- Erscheinungen	Juckreiz	Fieber	Atemwegsbeschwerden	Harnwegsbeschwerden	unspezifische Beschwerden
SH ¹	n = 14	79%	21%	7%	7%	7%	7%	0%	79%	14%
		(n= 11)	(n= 3)	(n= 1)	(n= 1)	(n= 1)	(n= 1)	(n= 0)	(n= 11)	(n= 2)
SM ²	n = 27	70%	30%	41%	7%	11%	11%	11%	7%	22%
		(n= 19)	(n= 8)	(n= 11)	(n= 2)	(n= 3)	(n= 3)	(n= 3)	(n= 2)	(n= 6)

¹Schistosoma haematobium (Blasenbilharziose)

²Schistosoma mansoni (Darmbilharziose)

Tabelle 11: Symptomkomplexe bei Blasen- und Darmbilharziose (mehrere Symptome pro Patient sind möglich)

Wie erwartet, traten bei den Patienten mit Blasenbilharziose hauptsächlich Harnwegsbeschwerden, hingegen bei Patienten mit Darmbilharziose vorwiegend gastrointestinale Beschwerden auf. Alle anderen Symptome waren vergleichbar selten in beiden Gruppen.

Eine zusätzliche Unterteilung in Reiserückkehrer und Migranten erlaubt aufgrund der geringen Fallzahl keine statistisch signifikante Aussage.

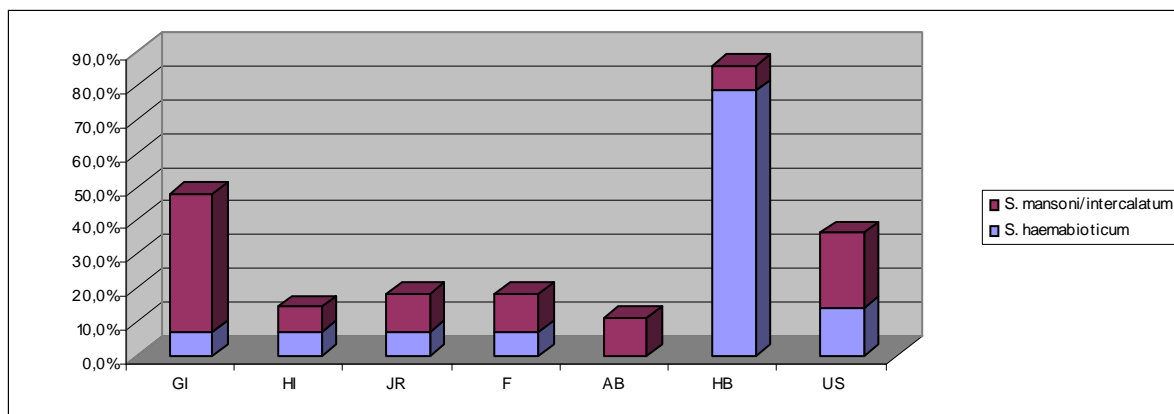


Abbildung 16: **Schistosomiasis**: Symptomgruppen Blasen- und Darmbilharziose

Die *Strongyloidiasis* präsentierte sich in beiden Gruppen zumeist mit einem symptomatischen Verlauf (> 80%). Die Reiserückkehrer zeigten hauptsächlich gastrointestinale Beschwerden und zudem bis zu 20 % Hauterscheinungen, die bei den Migranten insgesamt seltener zu verzeichnen waren. In beiden Gruppen wurden überdurchschnittlich häufig unspezifische Symptome angegeben.

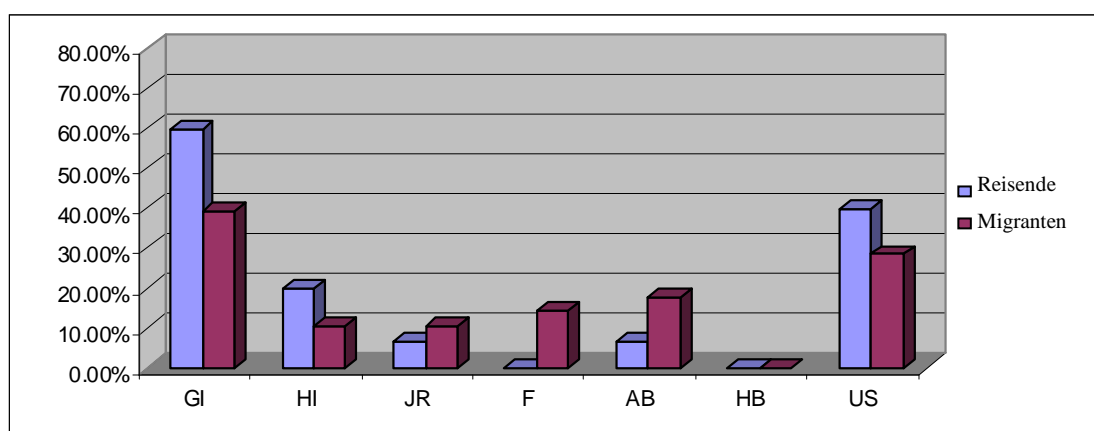


Abbildung 17: **Strongyloidiasis**: Symptomgruppen bei Reiserückkehrern und Migranten

Patienten mit einer *Trichuriasis* zeigten einen deutlich höheren Anteil an gastrointestinalen Symptomen in der Gruppe der Reiserückkehrer im Vergleich zu den Migranten. Zu allen anderen Symptomkomplexen war die Verteilung in beiden Gruppen gleichmäßig niedrig ohne wesentliche Auffälligkeiten oder signifikante Unterschiede.

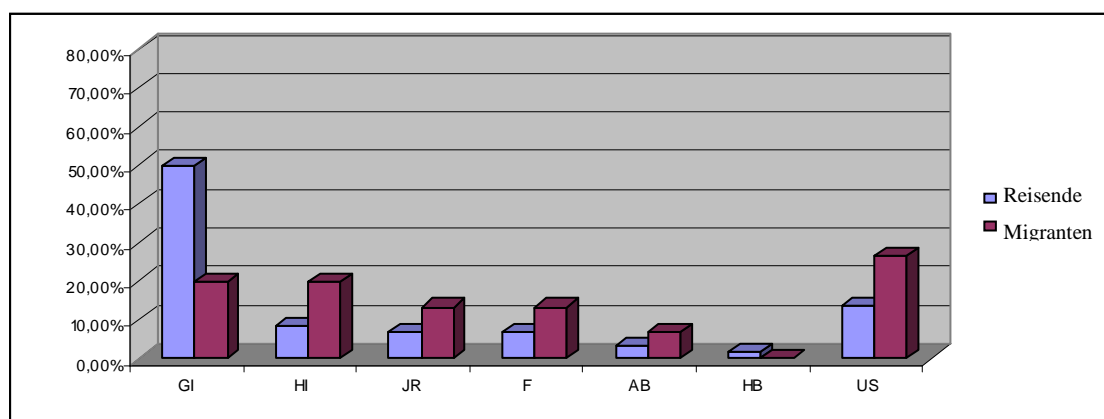


Abbildung 18: **Trichuriasis**: Symptomgruppen bei Reiserückkehrern und Migranten

4.4. Indirekte Parameter: Eosinophilie und Gesamt-IgE

Eine Eosinophilie wurde definiert als eine Erhöhung der relativen Eosinophilenzahl über 8 %. (Löscher 2008, Meltzer 2008). Eine Gesamt-IgE-Erhöhung wurde definiert als eine Erhöhung über 300 U/L (Luo 2008).

Zusammenfassend zeigten insgesamt nur 43% des gesamten Patientenkollektivs eine Eosinophilie und 41% der Patienten eine IgE-Erhöhung, während sich in der Kontrollgruppe eine Eosinophilie bei 1,3 % und eine IgE-Erhöhung bei 10 % fand (siehe Tabelle 12).

INDIREKTE PARAMETER		GESAMT-POPULATION		EINZELDIAGNOSEN						
		Kontrollen	Patienten	Ankylostomiasis	Askariasis	Filariose	Schistosomiasis	Strongyloidiasis	Trichuriasis	Multiple Infektionen
Eosinophilie (>8%)	N _x /N _y	1/80	182/423	48/77	27/111	19/24	34/52	36/52	11/100	29/45
	%	1%	43%	62%	24%	79%	65%	69%	11%	64%
Gesamt-IgE-Erhöhung (>300U/L)	N _x /N _y	8/80	152/353	28/61	14/85	12/20	28/37	39/47	17/63	20/33
	%	10%	41%	46%	17%	60%	76%	64%	27%	61%

N_x=Anzahl der positiven Ergebnisse, N_y= Anzahl der untersuchten Proben

Tabelle 12: Eosinophilie und Gesamt-IgE-Erhöhung in der Gesamtpopulation und bei Einzeldiagnosen

Somit ergibt sich für die indirekten Parameter Eosinophilie und Gesamt-IgE-Erhöhung eine geringe Sensitivität (43 % für Eosinophilie und 41% für IgE-Erhöhung) für Wurminfektionen im Allgemeinen. Die Spezifität liegt im Vergleich zur Kontrollgruppe für die Eosinophilie bei 99% und für die Gesamt-IgE-Erhöhung bei 90%.

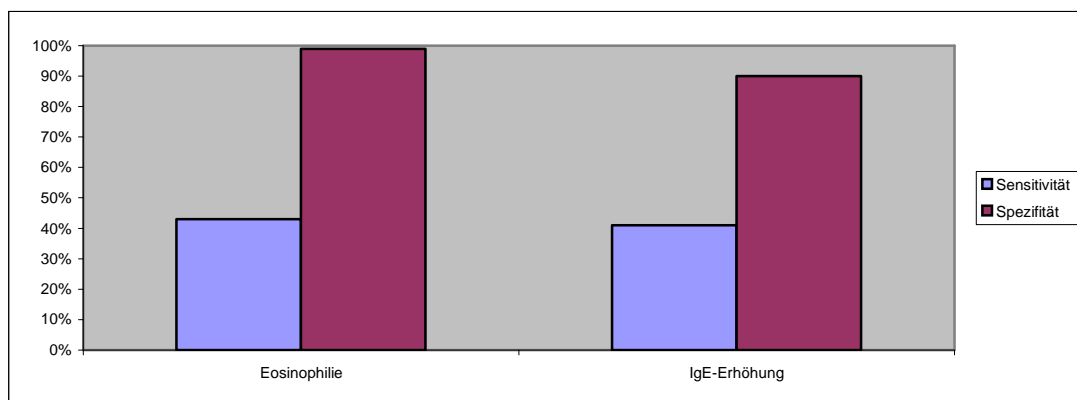


Abbildung 19: Vergleich der Sensitivität und Spezifität von Eosinophilie und Gesamt-IgE-Erhöhung in der Gesamtpopulation

Bei Betrachtung der Einzeldiagnosen fällt auf, daß eine Eosinophilie vorwiegend bei Filariosen (79%), bei Strongyloidiasis (69%), bei Schistosomiasis (65%) und bei Ankylostomiasis (62%) zu verzeichnen ist, während Trichuriasis- und Askariasis-Patienten nur selten eine Erhöhung der Eosinophilenzahl aufweisen (11% bzw. 24%). Ähnlich verhält es sich bei der Gesamt-IgE-Erhöhung. Hier fällt lediglich eine verhältnismäßig hohe Sensitivität bei Schistosomiasis-Patienten auf (76%).

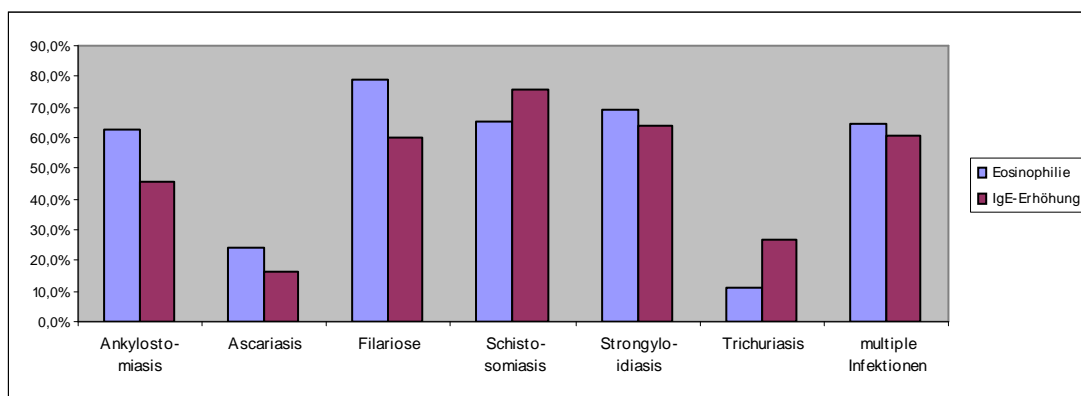


Abbildung 20: Vergleich von Eosinophilie und Gesamt-IgE-Erhöhung bei Einzeldiagnosen

Aussagekraft von Eosinophilenzahl und Gesamt-IgE unter Berücksichtigung von Herkunft und Einzeldiagnosen

Bei Berücksichtigung der Herkunft ergab die Bestimmung der Eosinophilie folgende zusammenfassenden Ergebnisse (siehe Tabelle 13)

DIAGNOSE	EOSINOPHILIE (>8%)						<i>pi-value</i> <0,05
	Reisende			Migranten			
	N _x	N _y	%	N _x	N _y	%	
Ankylostomiasis	33	49	68%	15	28	54%	-
Askariasis	21	98	21%	6	13	46%	+
Filariose	9	11	82%	10	13	77%	-
Schistosomiasis	20	26	77%	14	26	54%	-
Strongyloidiasis	17	20	85%	19	32	59%	-
Trichuriasis	8	77	10%	3	23	13%	-
Mischinfektionen	8	17	47%	21	28	75%	-
Gesamt	116	298	39%	88	163	54%	-

N_x=Anzahl der positiven Ergebnisse, N_y= Anzahl der untersuchten Proben

Tabelle 13: Eosinophilie bei Reiserückkehrern und Migranten unter Berücksichtigung der Diagnose

Grundsätzlich präsentiert weniger als die Hälfte der Patienten eine Eosinophilie sowohl bei den Reiserückkehrern als auch bei den Migranten (40% vs 50%).

Ein überdurchschnittlich hoher prozentualer Anteil findet sich bei den Filariose- (82%), Strongyloidiasis- (85%) und Schistosomiasis-Patienten (77%) in der Gruppe der Reiserückkehrer, während nur eine geringe Anzahl der Patienten mit Trichuriasis (10%) und Askariasis (21%) erhöhte Eosinophilenzahlen aufweist.

In der Gruppe der Migranten präsentierten ebenfalls die Filariose-Patienten am häufigsten eine Eosinophilie (77%). Bei allen anderen Diagnosegruppen war bei ca. der Hälfte der Patienten eine Eosinophilie zu verzeichnen (siehe Abbildung 21).

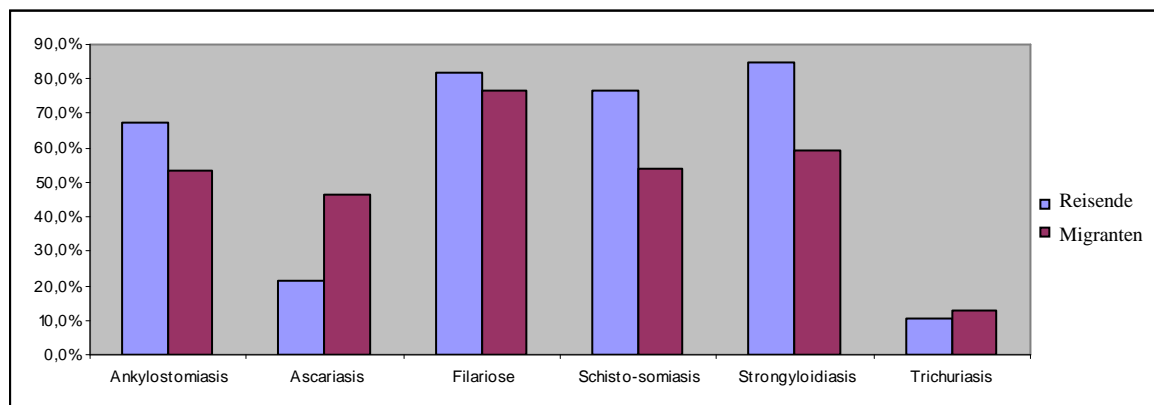


Abbildung 21: Vergleich von Eosinophilie bei Reiserückkehrern und Migranten

Vergleicht man zusätzlich die Höhe der Eosinophilie zwischen Reiserückkehrern und Migranten bei den verschiedenen Diagnosen so fällt auf, dass Reiserückkehrer mit einer Ankylostomiasis und einer Strongyloidiasis häufiger eine Hypereosinophilie (Eosinophilenzahl > 20%) entwickeln als die Migranten.

Umgekehrt verhält es sich bei den Filariose-Patienten. Bei den Askariasis-Patienten entwickeln die Migranten tendenziell häufiger eine Eosinophilie (p-value > 0,05), die Werte liegen allerdings zumeist im unteren Bereich (10-15%). Weitere statistisch signifikante Unterschiede ergab der Vergleich zur Eosinophilie bei Reiserückkehrern und Migranten mit gesicherter Wurminfektion nicht, sodass aus einer Stratifizierung der Eosinophilenzahlen kein zusätzlicher Nutzen zu erwarten ist (siehe Abbildungen 22, 23 und Tabelle 14).

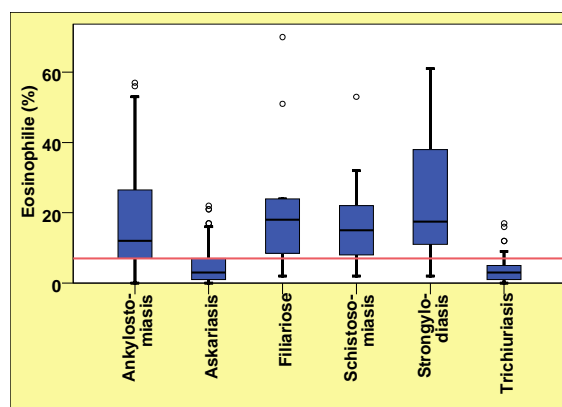


Abbildung 22: Eosinophilie bei **Reiserückkehrern** unter Berücksichtigung der Diagnose

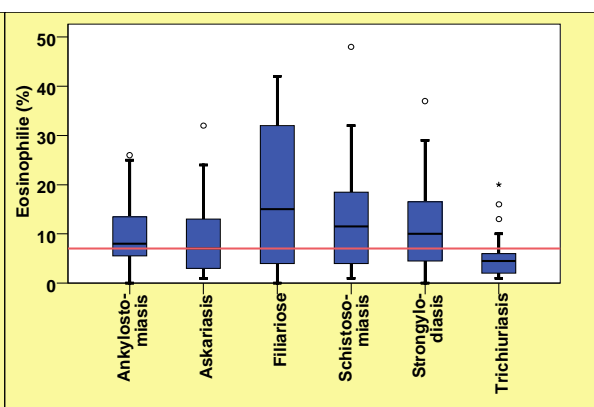


Abbildung 23: Eosinophilie bei **Migranten** unter Berücksichtigung der Diagnose

Hauptdiagnose	Mittelwert		Standard-Abweichung		Minimum		Maximum		N	
	TR	M	TR	M	TR	M	TR	M	TR	M
Ankylostomiasis	16,98	10,26	14,327	6,621	0	0	57	26	51	35
Askariasis	4,75	9,58	4,962	8,802	0	1	22	32	106	19
Filariose	21,75	18,07	20,123	14,172	2	0	70	42	12	14
Schistosomiasis	15,73	12,97	11,170	10,563	2	1	53	48	26	32
Strongyloidiasis	23,23	11,33	17,060	8,405	2	0	61	37	22	39
Trichiuriasis	3,65	5,33	3,497	4,967	0	1	17	20	81	24
Insgesamt	9,55	10,91	11,959	9,251	0	0	70	48	298	163

Tabelle 14: Vergleich von Eosinophilie bei Reiserückkehrern und Migranten

Die Bestimmung der Gesamt-IgE-Erhöhung unter Berücksichtigung der Herkunft ergab folgende zusammenfassende Ergebnisse (siehe Tabelle 15):

DIAGNOSE	GESAMT-IGE-ERHÖHUNG (>300U/L)						<i>pi-value</i> <0,05
	Reisende			Migrants			
	N _x	N _y	%	N _x	N _y	%	
Ankylostomiasis	10	36	28%	18	25	72%	+
Askariasis	7	72	10%	7	13	54%	+
Filariose	5	10	50%	7	10	70%	-
Schistosomiasis	11	19	58%	17	19	90%	+
Strongyloidiasis	7	20	35%	23	27	47%	+
Trichuriasis	10	48	21%	7	15	47%	+
Mischinfektionen	4	12	33%	16	21	76%	+
Gesamt	54	217	25%	95	130	73%	+

N_x=Anzahl der positiven Ergebnisse, N_y= Anzahl der untersuchten Proben

Tabelle 15: Gesamt-IgE-Erhöhung bei Reiserückkehrern und Migranten unter Berücksichtigung der Diagnose

Grundsätzlich findet sich bei den Migranten ein deutlich größerer Anteil an Gesamt-IgE-Erhöhrungen im Vergleich zur Gruppe der Reiserückkehrer. Vornehmlich präsentiert ein hoher Anteil der Migranten mit einer Schistosomiasis (90%), mit einer Ankylostomiasis (72%) und mit einer Filariose (70%) eine ausgeprägte IgE-Erhöhrung, während bei den Migranten mit Askariasis, Strongyloidiasis und Trichuriasis das Gesamt-IgE lediglich bei ca. der Hälfte erhöht ist.

Bei den Reiserückkehrern übersteigt lediglich die Gruppe der Schistosomiasis-Erkrankten die 50%-Grenze. Besonders auffällig ist hier die Gruppe der Askariasis-Patienten, die mit 10% keinen Unterschied zur gesunden Kontrollgruppe aufweist (siehe Tabelle 15).

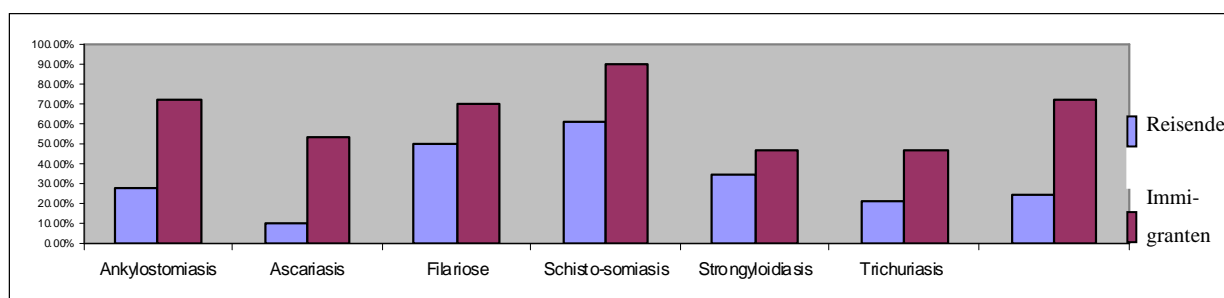


Abbildung 24: Vergleich von Gesamt-IgE-Erhöhrung bei Reiserückkehrern und Migranten

Vergleicht man nun die Höhe der Gesamt-IgE-Serumspiegel bei Reiserückkehrern und Migranten in den verschiedenen Diagnosen, fallen einige relevante Unterschiede auf:

Der Schwellenwert von 1.000 U/l wird in der Gruppe der Reiserückkehrer lediglich von einzelnen Ausreißern überschritten und der Mittelwert liegt bei allen Diagnosen deutlich darunter (siehe Abbildungen 25, 26, und Tabelle 16). Im Gegensatz dazu erreichen in der Gruppe der Migranten die Patienten oftmals sehr hohe IgE-Werte, insbesondere im Kollektiv der Filariosen, der Ankylostomiasis und der Strongyloidiasis. Die Mittelwerte sind in allen Diagnosen bei den Migranten signifikant höher als bei den Reiserückkehrern und überschreiten die Grenze von 1.000 U/l bei den Patienten mit Ankylostomiasis, Schistosomiasis und Strongyloidiasis.

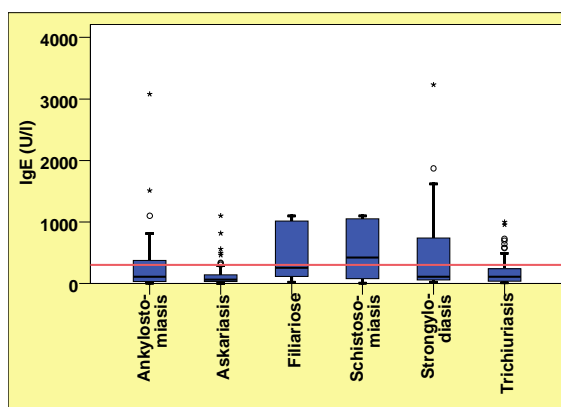


Abbildung 25: Gesamt-IgE-Erhöhung bei **Reiserückkehrern** unter Berücksichtigung der Diagnose

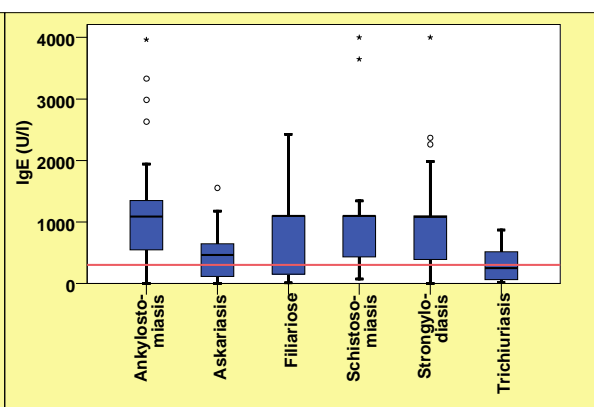


Abbildung 26: Gesamt-IgE-Erhöhung bei **Migranten** unter Berücksichtigung der Diagnose

Hauptdiagnose	Mittelwert		Standard-Abweichung		Minimum		Maximum		N	
	TR	M	TR	M	TR	M	TR	M	TR	M
Ankylostomiasis	326,00	1136,27	574,619	973,410	5	0	3080	3965	37	30
Askariasis	130,18	490,21	181,189	451,522	0	0	1100	1552	77	19
Filariose	481,64	911,90	467,522	718,849	19	10	1100	2423	11	10
Schistosomiasis	510,67	1068,57	433,822	944,068	7	73	1100	4000	18	23
Strongyloidiasis	517,45	1035,19	808,098	807,403	20	1	3232	4000	22	32
Trichiuriasis	203,53	326,00	247,673	284,066	13	16	1000	870	51	16
Insgesamt	270,09	888,00	438,160	826,798	0	0	3232	4000	216	130

Tabelle 16: Vergleich der Gesamt-IgE-Erhöhung bei Reiserückkehrern und Migranten

4.5. Stellenwert immundiagnostischer Verfahren

4.5.1. Gesamtübersicht der serologischen Ergebnisse

Die ELISA-Testung der vorhandenen Serumproben bei Infizierten und Kontrollgruppe ergab folgende zusammenfassende Ergebnisse:

ELISA	Kontrollgruppe			Ankylostomiasis			Askariasis			Filariose			Schistosomiasis			Strongyloidiasis			Trichuriasis		
	N _x	N _y	%	N _x	N _y	%	N _x	N _y	%	N _x	N _y	%	N _x	N _y	%	N _x	N _y	%	N _x	N _y	%
Schisto	0	80	0%	16	62	26%	15	88	17%	6	23	26%	41	51	80%	9	41	22%	14	57	25%
Oncho_old	k.A.	k.A.	-	20	32	63%	12	39	31%	12	12	100%	3	15	20%	17	20	85%	7	32	22%
Oncho_new	k.A.	k.A.	-	0	19	0%	0	26	0%	6	11	55%	0	18	0%	0	20	0%	0	16	0%
Fil_im	0	80	0%	25	66	38%	11	91	12%	19	22	86%	7	37	19%	31	47	66%	24	66	36%
Trichinose	0	80	0%	16	47	34%	20	73	27%	10	21	48%	10	19	53%	7	32	22%	12	36	33%
Fasziolose	0	80	0%	6	48	13%	5	74	7%	8	21	38%	4	18	22%	3	30	10%	8	37	22%
Toxocara	2	80	3%	21	49	43%	21	76	28%	9	21	43%	9	18	50%	8	29	27%	10	37	27%
Strongylo	1	80	1%	10	46	22%	10	71	14%	11	20	55%	3	18	17%	14	29	48%	5	36	14%
A.suum*	4	80	5%	18	48	38%	47	77	61%	13	21	62%	0	18	0%	16	29	55%	6	36	17%
A. lumbri*	41	80	52%	28	48	58%	27	77	35%	19	21	91%	7	18	39%	25	29	86%	12	36	33%

N_x = Anzahl der Positiven (> 10 AKE), N_y = Anzahl der getesteten Seren, * positiv bei > 15 AKE (Antikörpereinheiten)

Tabelle 17: ELISA-Ergebnisse bei Infizierten und Kontrollen unter Berücksichtigung der Diagnose

Hierbei fallen grundsätzlich die hohe Rate von falsch positiven Ergebnissen im *Ascaris lumbricoides*-ELISA (52%) und erhebliche Kreuzreaktionen zwischen den einzelnen Wurminfektionen auf. Vorwiegend Patienten mit Filariose, Strongyloidiasis und Ankylostomiasis reagieren in nahezu allen untersuchten Tests mit.

Schlüsselt man nun die serologischen Ergebnisse in Reiserückkehrer und Migranten auf, so kann man einige statistisch signifikante Unterschiede feststellen (der *A. lumbricoides*-ELISA wurde aufgrund der geringen Spezifität nicht berücksichtigt).

Grundsätzlich wurden bei den Migranten im Vergleich zu den Reiserückkehrern häufiger positive serologische Ergebnisse festgestellt. Auffallend sind hierbei die Ergebnisse bei Migranten mit Ankylostomiasis, die erheblich mehr Kreuzreaktionen in der Schistosomiasis-Serologie und in der Askariasis-Serologie aufweisen. Migranten mit einer Askariasis reagieren zudem signifikant häufiger im *Ascaris suum*-ELISA sowie in der Toxocara-Serologie und Migranten mit einer Trichuriasis zeigen sowohl im *Filaria immitis*-ELISA als auch im *Ascaris suum*-ELISA signifikant häufiger positive Ergebnisse als die Reiserückkehrer.

Eine Gesamtübersicht über diese Ergebnisse ist in Tabelle 18 zusammengefasst.

ELISA	Diagnose																		
	Ankylostomiasis			Askariasis			Filariose			Schistosomiasis			Strongyloidiasis			Trichuriasis			
	TR	M	Pi-value < 0,05	TR	M	Pi-value < 0,05	TR	M	Pi-value < 0,05	TR	M	Pi-value < 0,05	TR	M	Pi-value < 0,05	TR	M	Pi-value < 0,05	
Schisto	% (N _x /N _y)	13% (5/39)	48% (11/23)	+	19% (10/36)	8% (1/13)	-	17% (2/12)	36% (4/11)	-	85% (22/26)	76% (19/25)	-	20% (3/15)	23% (6/26)	-	27% (11/41)	19% (3/16)	-
Oncho_old	% (N _x /N _y)	47% (8/17)	80% (12/15)	-	28% (10/36)	67% (2/3)	-	100% (6/6)	100% (6/6)	-	13% (1/8)	29% (2/7)	-	90% (9/10)	80% (8/10)	-	13% (3/23)	44% (4/9)	-
Oncho_new	% (N _x /N _y)	0% (0/14)	0% (0/5)	-	0% (0/19)	0% (0/7)	-	60% (3/5)	50% (3/6)	-	0% (0/7)	0% (0/11)	-	0% (0/5)	0% (0/15)	-	0% (0/9)	0% (0/7)	-
Fil_im	% (N _x /N _y)	30% (13/43)	52% (12/23)	-	10% (8/78)	23% (3/13)	-	83% (10/12)	90% (9/19)	-	27% (4/15)	14% (3/22)	-	68% (13/19)	64% (18/28)	-	23% (10/43)	61% (14/23)	+
Trichi	% (N _x /N _y)	31% (10/32)	40% (6/15)	-	24% (15/63)	50% (5/10)	-	50% (6/12)	44% (4/9)	-	44% (4/9)	60% (6/10)	-	24% (4/17)	20% (3/15)	-	42% (11/26)	10% (1/10)	-
Faszio	% (N _x /N _y)	9% (3/33)	20% (3/15)	-	6% (4/63)	9% (1/11)	-	42% (5/12)	33% (3/9)	-	11% (1/9)	33% (3/9)	-	13% (2/15)	8% (1/15)	-	23% (6/26)	18% (2/11)	-
Toxo	% (N _x /N _y)	41% (14/34)	47% (7/15)	-	23% (15/65)	54% (6/11)	+	42% (5/12)	44% (4/9)	-	33% (3/9)	67% (6/9)	-	20% (3/15)	33% (5/15)	-	27% (7/26)	27% (3/11)	-
Strongylo	% (N _x /N _y)	16% (5/31)	33% (5/15)	-	13% (8/61)	20% (2/10)	-	58% (7/12)	50% (4/8)	-	22% (2/9)	11% (1/9)	-	47% (7/15)	50% (7/14)	-	15% (4/26)	10% (1/10)	-
A.suum*	% (N _x /N _y)	27% (9/33)	60% (9/15)	+	62% (41/66)	55% (6/11)	-	75% (9/12)	44% (4/9)	-	0% (0/9)	0% (0/9)	-	67% (10/15)	43% (6/14)	-	8% (2/26)	40% (4/10)	+
TR = Traveler,M = Migrant, N _x = Anzahl der Positiven (> 10AKE),, N _y = Anzahl der getesteten Seren * positiv bei > 15 AKE (Antikörpereinheiten)																			

Tabelle 18: Vergleich der ELISA-Ergebnisse bei Reiserückkehrern (TR) und Migranten (M) unter Berücksichtigung der Diagnose

4.5.2. Validität der einzelnen serologischen Tests

4.5.2.1. Schistosomiasis-ELISA

Wie in Tabelle 17 beschrieben, weist der Schistosomiasis-ELISA eine Sensitivität von 80% und eine Spezifität von 100% auf, wenn man als Kontrollgruppe „naive“ Patienten gegenüber einer durchgemachten Wurminfektion berücksichtigt. Bei Patienten mit einer anderen Helminthiasis werden hingegen erhebliche Kreuzreaktionen deutlich. Diese Ergebnisse weisen im Allgemeinen auch keinen wesentlichen Unterschied auf, wenn man die Herkunft der Patienten mit einbezieht. Lediglich bei den Patienten mit einer Ankylostomiasis fällt ein signifikanter Unterschied zwischen Reiserückkehrern und Migranten in den Kreuzreaktionen auf. Eine Kreuzpositivität kann man bei 48% der Migranten im Vergleich zu 13% der Reiserückkehrern feststellen (siehe Tabelle 18).

Wenn man hingegen die Antikörperkonzentrationen gemessen in Antikörpereinheiten (AKE) zwischen Reiserückkehrern und Migranten vergleicht, kann man die Unterschiede wie folgt bildlich darstellen:

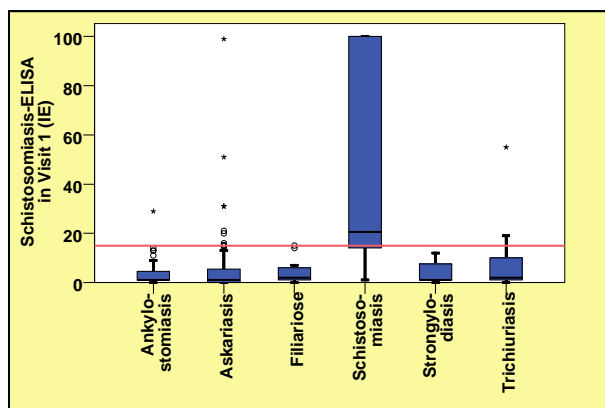


Abbildung 27: Antikörperkonzentrationen (positiv ab 15 AKE) im Schistosomiasis-ELISA bei **Reiserückkehrern** unter Berücksichtigung der Diagnose (AKE=Antikörpereinheiten)

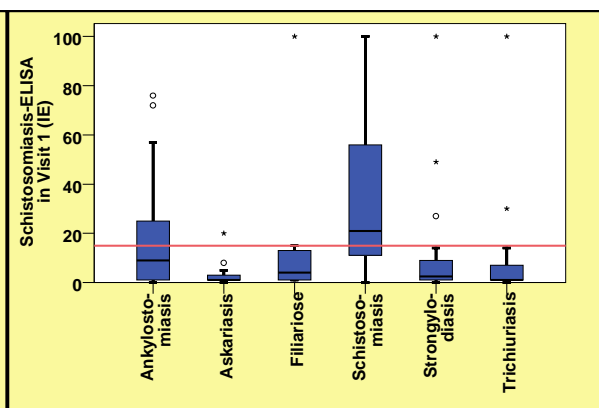


Abbildung 28: Antikörperkonzentrationen (positiv ab 15 AKE) im Schistosomiasis-ELISA bei **Migranten** unter Berücksichtigung der Diagnose (AKE=Antikörpereinheiten)

Aus den Abbildungen 27 und 28 sowie den Tabellen 19 und 20 kann man ersehen, dass die Reiserückkehrer mit einer Schistosomiasis statistisch signifikant höhere Antikörperkonzentrationen (gemessen in AKE) entwickeln als Migranten.

Hauptdiagnose	Mittelwert		Standard-Abweichung		Maximum		N	
	TR	M	TR	M	TR	M	TR	M
Ankylostomiasis	3,85	18,13	5,673	23,978	29	76	39	23
Askariasis	5,95	3,31	13,912	5,513	99	20	76	13
Filariose	4,42	14,36	5,143	28,928	15	100	12	11
Schistosomiasis	42,19	35,31	39,359	34,037	100	100	26	26
Strongyloidiasis	4,27	10,08	4,367	21,181	12	100	15	26
Trichuriasis	6,41	10,88	9,657	24,961	55	100	41	16
Insgesamt	9,95	17,15	20,780	27,146	100	100	209	115

Tabelle 19: Mittelwerte der AKE (Antikörpereinheiten) im Schistosomiasis-ELISA bei Reiserückkehrern (TR) und Migranten (M) unter Berücksichtigung der Diagnose

ANTIKÖRPERKONZENTRATION	SCHISTOSOMIASIS-ELISA BEI SCHISTOSOMIASIS-PATIENTEN				
	Reiserückkehrer		Migranten		<i>pi-value</i>
	N	%	N	%	
Negativ	4	15 %	3	11 %	0.3441
10-14 AKE (grenzwertig)	3	11 %	4	15 %	0.3441
15-24 AKE (niedrig)	8	30 %	4	15 %	0.1388
25 – 69 AKE (mittel)	3	11 %	8	30 %	0.2425
≥ 70 AKE (hoch)	9	33 %	3	11 %	0.02585
Gesamt	27	100 %	27	100 %	-

Tabelle 20 : Nach Antikörperkonzentration (gemessen in Antikörpereinheiten, AKE) stratifizierte Ergebnisse des Schistosomiasis-ELISAs bei Reiserückkehrern und Migranten mit nachgewiesener Schistosomiasis

Wenn man die Kreuzreaktionen vergleicht, fällt der oben beschriebene Unterschied bei den Patienten mit Ankylostomiasis auf. Die Migranten, die prozentual mehr Kreuzreaktionen als die Reiserückkehrer aufweisen, präsentieren hauptsächlich niedrige Titer. Lediglich vereinzelte „Ausreißer“ bieten Antikörperkonzentrationen von über 55 AKE (Abbildung 28, Tabelle 21).

ANTIKÖRPERKONZENTRATION	SCHISTOSOMIASIS-ELISA BEI ANKYLOSTOMIASIS-PATIENTEN				
	Reiserückkehrer		Migranten		<i>pi-value</i>
	N	%	N	%	
Negativ	34	87 %	12	52 %	0.001271
10-14 AKE (grenzwertig)	4	10 %	4	17 %	0.2110
15-24 AKE (niedrig)	0	0 %	1	4 %	0.2258
25 – 69 AKE (mittel)	1	3 %	4	17 %	0.01997
≥ 70 AKE (hoch)	0	0 %	2	9 %	0.2258
Gesamt	39	100 %	23	100 %	-

Tabelle 21: Nach Antikörperkonzentrationen (AKE) stratifizierte Ergebnisse des Schistosomiasis-ELISAs bei Reiserückkehrern und Migranten mit nachgewiesener Ankylostomiasis

4.5.2.2. Filarien-Serologie

Bei Verdacht auf Filariose wird im Allgemeinen ein Filarien-Suchtest (*Dirofilaria immitis*-ELISA) durchgeführt. Zudem kam bis zum Jahr 2001 in unserer Abteilung ein bekanntermaßen wenig spezifischer Onchozerkose-ELISA zur Anwendung, der in den folgenden Jahren durch einen deutlich spezifischeren IgG4-ELISA ersetzt wurde. Nachdem der Onchozerkose-ELISA nun nicht mehr durchgeführt wird und der Onchozerkose-IgG4-ELISA eine sehr hohe Menge an Serum bedarf, gibt es für diese beiden Tests keine Ergebnisse für die „naive“ Kontrollgruppe.

4.5.2.2.1. *Dirofilaria immitis*-ELISA

Wie in Tabelle 17 beschrieben, weist der *Dirofilaria immitis*-ELISA eine hohe Sensitivität (86%) und eine sehr hohe Spezifität von (100%) auf, wenn man als Kontrollgruppe „naive“ Patienten gegenüber einer durchgemachten Wurminfektion berücksichtigt. Bei Patienten mit einer anderen Helminthiasis werden hingegen erhebliche Kreuzreaktionen deutlich. Vor allem Patienten mit einer Strongyloidiasis reagieren häufig positiv (66%). Diese Ergebnisse weisen im Allgemeinen auch keinen wesentlichen Unterschied auf, wenn man die Herkunft der Patienten mit einbezieht. Lediglich bei den Patienten mit einer Trichuriasis fällt ein signifikanter Unterschied zwischen Reiserückkehrern und Migranten in den Kreuzreaktionen auf. Eine Kreuzpositivität kann man bei 61% der Migranten im Vergleich zu 23% von den Reiserückkehrern feststellen (siehe Tabelle 18). Wenn man hingegen die Antikörperkonzentrationen zwischen Reiserückkehrern und Migranten vergleicht, kann man die Unterschiede wie folgt bildlich darstellen:

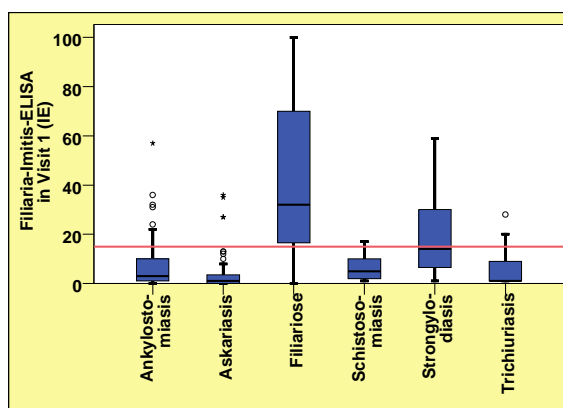


Abbildung 29: Antikörperkonzentrationen (positiv ab 15 AKE) im *Dirofilaria immitis*-ELISA bei **Reiserückkehrern** unter Berücksichtigung der Diagnose

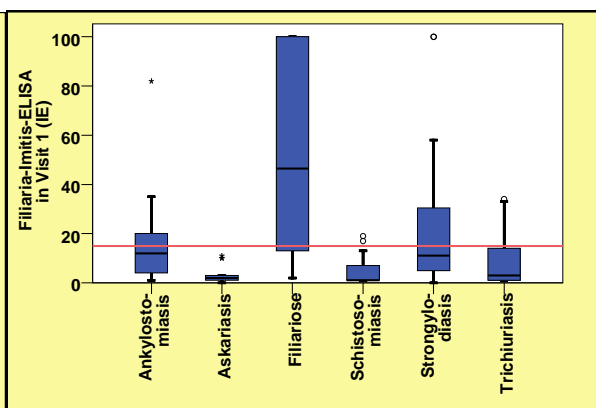


Abbildung 30: Antikörperkonzentrationen (positiv ab 15 AKE) im *Dirofilaria immitis*-ELISA bei **Migranten** unter Berücksichtigung der Diagnose

Hauptdiagnose	Mittelwert		Standard-Abweichung		Maximum		N	
	TR	M	TR	M	TR	M	TR	M
Ankylostomiasis	8,33	15,22	11,962	17,210	57	82	43	23
Askariasis	3,59	3,54	7,124	3,971	36	11	79	13
Filariose	43,91	53,30	37,058	42,135	100	100	11	10
Schistosomiasis	6,21	4,65	5,437	5,507	17	19	14	23
Strongyloidiasis	21,00	21,68	18,166	26,681	59	100	19	28
Trichuriasis	5,70	9,60	6,882	11,300	28	34	43	15
Insgesamt	8,88	15,96	15,668	24,158	100	100	209	112

Tabelle 22: Mittelwerte der AKE (Antikörpereinheiten) im *Dirofilaria immitis* -ELISA bei Reiserückkehrern (TR) und Migranten (M) unter Berücksichtigung der Diagnose

ANTIKÖRPERKONZENTRATION	DIROFILARIA IMMITIS-ELISA BEI PATIENTEN MIT FILARIOSE				
	Reiserückkehrer		Migranten		pi-value
	N	%	N	%	
Negativ	2	17 %	1	10 %	0.3288
10-14 AKE (grenzwertig)	0	0 %	2	20 %	0.05622
15-24 AKE (niedrig)	2	17 %	1	10 %	0.3288
25 – 69 AKE (mittel)	4	33 %	2	20 %	0.2771
≥ 70 AKE (hoch)	4	33 %	4	40 %	0.3759
Gesamt	12	100 %	10	100 %	-

Tabelle 23: Nach Antikörperkonzentrationen (AKE) stratifizierte Ergebnisse des *Dirofilaria immitis* -ELISAs bei Reiserückkehrern und Migranten mit nachgewiesener Filariose

Aus den Abbildungen 29 und 30 sowie den Tabellen 22 und 23 kann man ersehen, dass die Migranten mit einer Filariose tendenziell häufiger hohe Antikörperkonzentrationen entwickeln als die Reiserückkehrer. Eine statistische Signifikanz dieser Ergebnisse ergab sich bei sehr geringer Fallzahl nicht. Wenn man die Kreuzreaktionen vergleicht, fällt der oben beschriebene Unterschied bei den Patienten mit Trichuriasis auf, wobei sich die positiven Ergebnisse v. a. im Grenzbereich zwischen 10 und 14 AKE bewegen.

4.5.2.2.2. Onchozerkose-ELISA (Oncho_old)

Dieser Test präsentiert eine sehr hohe Sensitivität gegenüber Filarienerkrankungen im Allgemeinen (100%). Daten zur Kontrollgruppe liegen nicht vor (Test wurde nur bis 2001 durchgeführt).

Deutlich wird zudem eine ausgeprägte Kreuzreaktivität bei anderen Wurmerkrankungen, insbesondere bei Infektionen mit Strongyloiden (85%) und Hakenwürmern (63%). Hierbei gibt es keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Reiserückkehrern und Migranten (siehe Tabellen 17 und 18).

4.5.2.2.3. Onchozerkose-IgG4-ELISA (Oncho_new)

Dieser Test zeigt eine relativ geringe Sensitivität gegenüber Filariosen im Allgemeinen (55%). Bei alleiniger Betrachtung der Patienten mit einer Onchozerkose ergeben sich folgenden Resultate:

Von 5 Patienten mit gesicherter Onchozerkose sind lediglich zwei im IgG4-ELISA positiv. Dies deutet auf eine insgesamt begrenzte Sensitivität hin. Aufgrund der geringen Anzahl der Seren ist

jedoch eine statistisch signifikante Aussage nicht möglich. Auch Patienten mit anderen Filariosearten reagieren z. T. in diesem Test positiv. Kreuzreaktionen mit anderen Würmern bestehen sowohl bei Reiserückkehrern als auch bei Migranten nicht (0%) (siehe Tabelle 18).

4.5.2.3. Trichinose-ELISA

Aufgrund einer zu geringen Anzahl von Patienten mit gesicherter Trichinose (n=4) ist im Rahmen dieser Arbeit die Sensitivität dieses Tests nicht beurteilbar. Die Spezifität liegt gegenüber der Kontrollgruppe bei 100%. Kreuzreaktionen bei Patienten mit anderen Wurmerkrankungen sind in erheblichen Maße feststellbar und rangieren je nach Diagnose zwischen 22% (Strongyloidiasis) und 53% (Schistosomiasis). Signifikante Unterschiede zwischen Reiserückkehrern und Migranten gibt es nicht.

4.5.2.4. Fasziolose-ELISA

Auch hier ist aufgrund der zu geringen Anzahl von Patienten mit gesicherter Fasziolose (n=6) die Sensitivität dieses Tests ebenfalls nicht beurteilbar. Die Spezifität liegt gegenüber der Kontrollgruppe bei 100%. Kreuzreaktionen sind bei allen anderen Wurmerkrankungen feststellbar, jedoch in verhältnismäßig niedriger Prozentzahl (7%-38% je nach Diagnose). Bei Berücksichtigung der Herkunft sind ebenfalls keine signifikanten Unterschiede feststellbar.

4.5.2.5. Toxocariasis-ELISA

Patienten mit einer parasitologisch gesicherten Toxocariasis sind im Studienkollektiv nicht enthalten. Somit ist ebenfalls keine Angabe zur Sensitivität des Tests möglich. Die Spezifität liegt bei 97%. Kreuzreaktionen sind in erheblichem Maße vorhanden und bei allen hier behandelten Wurmerkrankungen feststellbar. Sie rangieren je nach Diagnose zwischen 27% (Strongyloidiasis und Trichuriasis) und 50% (Schistosomiasis).

Signifikante Unterschiede zwischen Reiserückkehrern und Migranten sind nicht nachzuweisen.

4.5.2.6. Strongyloidiasis-ELISA

Wie in Tabelle 17 beschrieben, weist der Strongyloides-ELISA eine Sensitivität von 48% und eine Spezifität von 99% auf, wenn man als Kontrollgruppe „naive“ Patienten gegenüber einer durchgemachten Wurminfektion berücksichtigt. Bei Patienten mit anderen Helminthiasen sind hingegen bei allen Diagnosen Kreuzreaktionen vorhanden. Diese Ergebnisse weisen im Allgemeinen auch keinen wesentlichen Unterschied auf, wenn man die Herkunft der Patienten mit einbezieht.

Auch wenn man die Antikörperkonzentrationen zwischen Reiserückkehrern und Migranten vergleicht, kann man keine wesentlichen Unterschiede feststellen (siehe Abbildungen 31, 32 und Tabellen 24, 25)

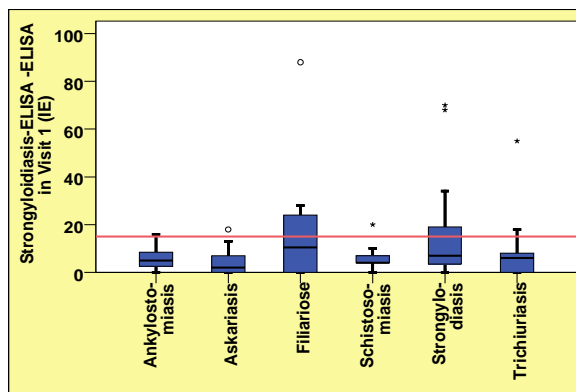


Abbildung 31: Strongyloides-ELISA bei **Reiserückkehrern** unter Berücksichtigung der Diagnose

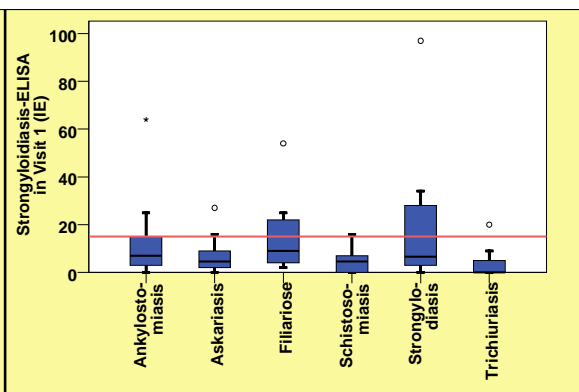


Abbildung 32: Strongyloides-ELISA bei **Migranten** unter Berücksichtigung der Diagnose

Hauptdiagnose	Mittelwert		Standard-Abweichung		Maximum		N	
	TR	M	TR	M	TR	M	TR	M
Ankylostomiasis	5,55	11,93	4,257	16,312	16	64	31	15
Askariasis	3,56	7,40	4,482	8,435	18	27	62	10
Filariose	18,30	16,71	27,162	18,581	88	54	10	7
Schistosomiasis	6,22	4,70	5,890	4,923	20	16	9	10
Strongyloidiasis	17,53	17,36	22,806	25,527	70	97	15	14
Trichuriasis	6,73	3,40	10,880	6,586	55	20	26	10
Insgesamt	6,99	10,52	12,213	16,367	88	97	153	66

Tabelle 24: Mittelwerte der Antikörperkonzentrationen im Strongyloides-ELISA bei Reiserückkehrern (TR) und Migranten (M) unter Berücksichtigung der Diagnose

ANTIKÖRPERKONZENTRATION	STRONGYLOIDES-ELISA BEI STRONGYLOIDIASIS-PATIENTEN				
	Reisende		Migranten		pi-value
	N	%	N	%	
Negativ	8	53 %	8	58 %	0.4197
10-14 AKE	3	20 %	1	7 %	0.1621
15-24 AKE	0	0 %	1	7 %	0.1512
25 – 69 AKE	3	20 %	3	21 %	0.4629
≥ 70 AKE	1	7 %	1	7 %	0.4802
Gesamt	15	100 %	14	100 %	-

Tabelle 25: Nach Antikörperkonzentration stratifizierte Ergebnisse des Strongyloides-ELISAs bei Reiserückkehrern und Migranten mit nachgewiesener Strongyloidiasis

4.5.2.7. *Ascaris suum*-ELISA

Der *Ascaris suum*-ELISA weist eine Sensitivität von 61% und eine Spezifität von 95% auf, wenn man als Kontrollgruppe „naive“ Patienten gegenüber einer durchgemachten Wurminfektion berücksichtigt. Bei Patienten mit einer anderen Helminthiasis werden hingegen erhebliche Kreuzreaktionen deutlich. Hierbei sticht die hohe Kreuzpositivität bei Filariose-Patienten (62%) hervor (siehe Tabelle 17). Wenn man die Herkunft der Patienten mit einbezieht, sind bei zwei Diagnosen (Ankylostomiasis und Trichuriasis) wesentliche Unterschiede zwischen Reiserückkehrern und Migranten feststellbar. Migranten mit einer Ankylostomiasis reagieren im *A. suum*-ELISA signifikant häufiger als Reiserückkehrer (60% vs. 27%), ähnlich verhält es sich bei der Trichuriasis (40% vs. 8%) (siehe Tabelle 18).

Wenn man zudem die Antikörperkonzentrationen zwischen Reiserückkehrern und Migranten vergleicht, kann man die Unterschiede wie folgt bildlich darstellen:

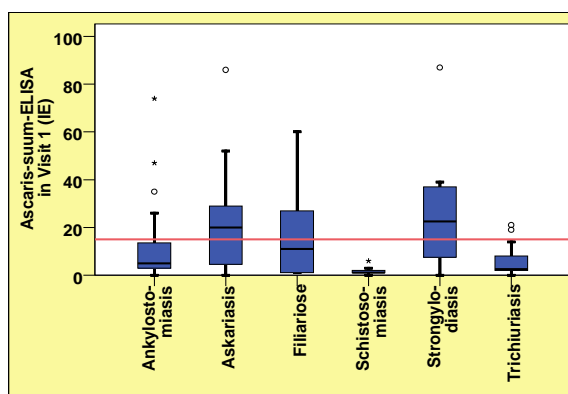


Abbildung 33: Antikörperkonzentrationen im *Ascaris suum*-ELISA bei **Reiserückkehrern** unter Berücksichtigung der Diagnose

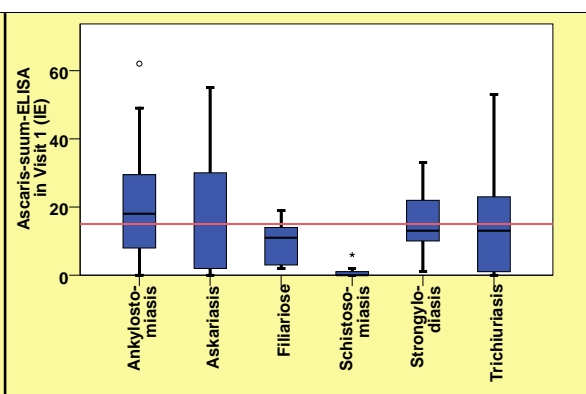


Abbildung 34: Antikörperkonzentrationen im *Ascaris suum*-ELISA bei **Migranten** unter Berücksichtigung der Diagnose

Hauptdiagnose	Mittelwert		Standard-Abweichung		Maximum		N	
	TR	M	TR	M	TR	M	TR	M
Ankylostomiasis	11,13	21,44	15,772	17,557	74	62	32	16
Askariasis	19,73	17,70	16,026	18,000	86	55	64	10
Filariose	18,50	10,00	22,669	6,542	60	19	6	6
Schistosomiasis	1,78	1,11	1,787	1,965	6	6	9	9
Strongyloidiasis	25,17	15,79	24,371	9,333	87	33	12	14
Trichuriasis	5,46	16,40	5,770	18,253	21	53	26	10
Insgesamt	14,70	15,00	16,646	15,086	87	62	149	65

Tabelle 26: Mittelwerte der Antikörperkonzentrationen im *Ascaris suum*-ELISA bei Reiserückkehrern (TR) und Migranten (M) unter Berücksichtigung der Diagnose

ANTIKÖRPERKONZENTRATION	ASCARIS SUUM - ELISA BEI ANKYLOSTOMIASIS-PATIENTEN				
	Reisende		Migranten		<i>pi-value</i>
	N	%	N	%	
Negativ (<10 AKE)	23	70 %	4	27 %	0.002923
10-14 AKE	1	3 %	2	13 %	0.08820
15-24 AKE	3	9 %	3	20 %	0.1481
25 – 69 AKE	4	12 %	6	40 %	0.01458
> 70 AKE	2	6	0	0 %	0.3402
Gesamt	33	100 %	15	100 %	-

Tabelle 27: Nach Antikörperkonzentrationen stratifizierte Ergebnisse des *Ascaris suum*-ELISAs bei Reiserückkehrern und Migranten mit nachgewiesener Ankylostomiasis

ANTIKÖRPERKONZENTRATION	ASCARIS SUUM - ELISA BEI TRICHURIASIS-PATIENTEN				
	Reisende		Migranten		<i>pi-value</i>
	N	%	N	%	
Negativ (<10 AKE)	21	81 %	4	29 %	0.009508
10-14 AKE	3	12 %	2	14 %	0.2584
15-24 AKE	2	8 %	2	14 %	0.1505
25 – 69 AKE	0	0 %	2	14 %	0.01034
> 70 AKE	0	0 %	0	0 %	0.3099
Gesamt	26	100 %	10	100 %	-

Tabelle 28: Nach Antikörperkonzentrationen stratifizierte Ergebnisse des *Ascaris suum*-ELISAs bei Reiserückkehrern und Migranten mit nachgewiesener Trichuriasis

ANTIKÖRPERKONZENTRATION	ASCARIS SUUM - ELISA BEI FILARIOSE-PATIENTEN				
	Reisende		Migranten		<i>pi-value</i>
	N	%	N	%	
Negativ (<10 AKE)	3	25 %	2	22 %	0.4426
10-14 AKE	0	0 %	3	33 %	0.04164
15-24 AKE	1	8 %	2	11 %	0.4171
25 – 69 AKE	2	17 %	0	0 %	0.1046
> 70 AKE	6	50 %	3	33 %	0.2280
Gesamt	12	100 %	9	99 %	-

Tabelle 29: Nach Antikörperkonzentrationen stratifizierte Ergebnisse des *Ascaris suum*-ELISAs bei Reiserückkehrern und Migranten mit nachgewiesener Filariose

ANTIKÖRPERKONZENTRATION	ASCARIS SUUM - ELISA BEI STRONGYLOIDIASIS-PATIENTEN				
	Reisende		Migranten		pi-value
	N	%	N	%	
Negativ (<10 AKE)	5	33 %	2	14 %	0.1199
10-14 AKE	0	0 %	6	43 %	0.006103
15-24 AKE	2	13 %	3	21 %	0.2855
25 – 69 AKE	4	27 %	3	21 %	0.3731
≥ 70 AKE	4	27 %	0	0 %	0.02044
Gesamt	15	100 %	14	100 %	-

Tabelle 30: Nach Antikörperkonzentrationen stratifizierte Ergebnisse des *Ascaris suum*-ELISAs bei Reiserückkehrern und Migranten mit nachgewiesener Strongyloidiasis

Aus den Abbildungen 33 und 34 sowie den Tabellen 26 bis 30 kann man ersehen, dass es wesentliche Unterschiede auch in der Antikörperkonzentrationen bei Patienten mit Ankylostomiasis und Trichuriasis zwischen Reiserückkehrern und Migranten gibt. Migranten entwickeln deutlich höhere Titer. Umgekehrt verhält es sich bei den Filariose- und Strongyloidiasis-Patienten. Hier ist eine klare Tendenz zu höheren Titern bei den Reiserückkehrern erkennbar, während sich die positiven Resultate der Migranten statistisch signifikant häufiger im unteren Grenzbereich zwischen 10 AKE und 15 AKE bewegen.

4.5.2.8. *Ascaris lumbricoides*-ELISA

Wie in Tabelle 17 dargestellt, weist der *Ascaris lumbricoides*-ELISA eine Sensitivität von 35% und eine Spezifität von 48% auf. Aufgrund dieser Ergebnisse ist eine Aussage zur Kreuzreaktivität nicht sinnvoll. Auch eine weitere Unterscheidung zwischen Reiserückkehrern und Migranten sowie eine Beurteilung der Titerhöhe in den einzelnen Diagnosegruppen werden aufgrund der geringen Spezifität bereits gegenüber der „naiven“ Kontrollgruppe hinfällig.

4.6. Zusammenfassende Darstellung der Resultate nach Diagnosen

4.6.1. Ankylostomiasis

Von den insgesamt 497 Patienten hatten 77 (15%) eine Ankylostomiasis. Diese Gruppe setzt sich aus 49 Reiserückkehrern und 28 Migranten zusammen. Die meisten Reiserückkehrer waren in Asien. Davon waren über 90% in Süd-Ost-Asien. Die Migranten dagegen stammen vorwiegend aus Afrika. Hier stellt Westafrika die häufigste Region dar (90%) (siehe Tabellen 7 , 8).

Bezüglich der klinischen Symptomatik fällt zunächst der hohe Anteil asymptomatischer Fälle bei den Migranten im Vergleich zu den Reiserückkehrern auf (46% vs. 22%). Zudem präsentieren die Reiserückkehrer signifikant häufiger gastrointestinale Symptome (72% vs. 19%). Hauterscheinungen und unspezifische Symptome sind dagegen in beiden Gruppen vergleichsweise selten.

Eine Eosinophilie zeigt sich insgesamt bei 62% der Patienten, wobei es keinen signifikanten Unterschied zwischen Reiserückkehrern und Migranten gibt. Eine Hypereosinophilie ist in der Gruppe der Reiserückkehrer verhältnismäßig häufig. Die Migranten präsentieren eher diskrete Blutbildveränderungen.

Anders verhält es sich bei der Erhöhung des Gesamt-IgE. Diese ist bei einem deutlich größeren Anteil in der Gruppe der Migranten zu finden (72% vs. 28%) und spiegelt sich auch in den Mittelwerten wieder (siehe Tabelle 16).

Nachdem kein spezieller ELISA zur Detektion einer Ankylostomiasis zur Verfügung stand, sind bei den serologischen Ergebnissen lediglich mögliche Kreuzreaktionen in anderen ELISAs von Interesse. 38% der Ankylostomiasis-Patienten reagieren sowohl im *D. immitis*-ELISA als auch im *A. suum*-ELISA mit. Wenn man die Herkunft der Patienten berücksichtigt, fällt ein signifikant höherer Anteil an Kreuzreaktionen bei den Migranten im *A. suum*-ELISA im Vergleich zu den Reiserückkehrern auf (60% vs. 21%). Eine höhere Kreuzreaktivität beider Gruppen ist auch im Strongyloidiasis-ELISA nachweisbar (siehe Tabelle 31).

Ankylostomiasis	Geographie			Symptome				Indirekte Parameter		Serologie		
	Sub/tropische Gebiete der Reiserückkehrer bzw. Herkunftsgebiete der Migranten			GI	HE	unspezifisch	keine	Eosinophilie (<8%)	IgE-Erhöhung (300U/L)	Strogylo-ELISA	Dirofil. Immitis-ELISA	A. suum-ELISA
	Lateinamerika	Afrika	Asien									
Alle	35% (12/62)	62% (32/62)	37% (23/62)	50% (31/62)	13% (8/62)	5% (3/62)	32% (20/62)	62% (48/77)	46% (28/61)	22% (10/46)	38% (25/66)	38% (18/48)
Reiserückkehrer	32% (11/34)	35% (12/34)	47% (16/34)	72% (26/36)	8% (3/36)	3% (1/36)	22% (8/36)	67% (33/49)	28% (10/36)	16% (5/31)	30% (13/43)	27% (9/33)
Migranten	4% (1/28)	71% (20/28)	25% (7/28)	19% (5/26)	19% (5/26)	4% (1/26)	46% (12/26)	54% (15/28)	72% (18/25)	33% (5/15)	52% (12/23)	60% (9/15)
Pi-value < 0,05	n.a.	n.a.	n.a.	+	-	-	+	-	+	-	-	+

Tabelle 31: Relevante Ergebnisse der Patienten mit Ankylostomiasis unter Berücksichtigung der Herkunft

4.6.2. Askariasis

Das Kollektiv der Askariasis-Patienten ist das größte in dieser Arbeit und besteht aus insgesamt 122 Personen, unterteilt in 108 Reiserückkehrer und 14 Migranten. Somit gibt es einen signifikanten Unterschied zwischen beiden Gruppen bezüglich der Häufigkeit der Diagnose. Die meisten Migranten stammen aus Afrika (64%), während bei den Reiserückkehrern die Infektion

am häufigsten in Asien akquiriert wurde. Hierbei sind die wichtigsten Regionen Süd-Ost-Asien und Indien (siehe Tabellen 7 , 8).

Circa ein Drittel der Patienten ist asymptomatisch (32%). Diese wurden im Rahmen einer routinemäßigen Tropenrückkehruntersuchung getestet oder sie präsentierten anamnestisch einen perianalen Wurmagang. Wenn klinische Symptome angegeben wurden, so handelte es sich zumeist um gastrointestinale Beschwerden sowohl bei den Reiserückkehrern als auch bei den Migranten. Hauterscheinungen waren in beiden Gruppen vergleichsweise selten.

Auffallend ist das relativ seltene Auftreten einer Eosinophilie, insbesondere bei den Migranten (21%). Auch eine IgE-Erhöhung findet sich insgesamt nur in 17% der Patienten und ist zumeist numerisch diskret. Hier gibt es einen signifikanten Unterschied zwischen Reiserückkehrern und Migranten. Während zumindest ungefähr die Hälfte (54%) der Migranten mit einer Askariasis eine ausgeprägte IgE-Erhöhung aufweist, ist diese bei den Reiserückkehrern in lediglich 10% der Patienten und numerisch im unteren Grenzbereich zu finden.

Der im Rahmen dieser Arbeit neu etablierte *A. suum*-ELISA zeigt in beiden Gruppen eine relativ geringe Sensitivität (61%). Zudem können *Ascaris*-Infektionen über ihre Kreuzreaktivität z. T. im *Toxocara*-ELISA erfasst werden (43%). Der *D. immitis*-ELISA, der oftmals als unspezifischer „Wurmsuchtest“ verwendet wird, erfasst lediglich insgesamt 12% der *Ascaris*-Infektionen. Einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Reiserückkehrern und Migranten gibt es bei den serologischen Ergebnissen nicht.

Eine Übersicht über die relevanten Ergebnisse der Patienten mit Askariasis gibt Tabelle 32.

Askariasis	Geographie			Symptome				Indirekte Parameter		Serologie		
	Sub/tropische Gebiete der Reiserückkehrer bzw. Herkunftsgebiete der Migranten			GI	HE	unspezifisch	keine	Eosinophilie (<8%)	IgE-Erhöhung (300U/L)	A. suum-ELISA	Dirofil. Immitis-ELISA	Toxocara-ELISA
	Lateinamerika	Afrika	Asien									
Alle	27% (21/77)	32% (25/77)	48% (37/77)	45% (39/86)	9% (8/86)	16% (14/86)	44% (38/86)	24% (27/111)	17% (14/85)	61% (47/77)	12% (11/91)	43% (21/49)
Reiserückkehrer	32% (20/63)	25% (16/63)	52% (33/63)	47% (35/74)	10% (7/74)	11% (8/77)	43% (32/74)	21% (21/98)	10% (7/72)	62% (9/33)	10% (8/78)	23% (15/63)
Migranten	7% (1/13)	64% (9/14)	29% (4/14)	33% (4/12)	8% (1/12)	17% (2/12)	50% (6/12)	46% (6/13)	54% (7/13)	55% (6/11)	23% (3/13)	54% (6/11)
Pi-value < 0,05	n.a.	n.a.	n.a.	-	-	-	-	+	+	-	-	+

Tabelle 32: Relevante Ergebnisse der Patienten mit Askariasis unter Berücksichtigung der Herkunft

4.6.3. Filariosen

Ein relativ geringer Teil des Patientenkollektivs präsentiert eine Filariose (25/497). Die Unterscheidung nach Herkunft ergibt 12 Reiserückkehrer und 13 Migranten.

Wenn man die Gruppe der Filariosen zusätzlich in ihre Einzeldiagnosen unterteilt, ist die Onchozerkose am häufigsten vertreten (40%), gefolgt von *Mansonella perstans*-Infektionen (32%), Loiasis (20%) und *Wuchereria bancrofti*-Infektionen (8%).

Ein zusätzlicher Vergleich der Einzeldiagnosen zwischen Reiserückkehrern und Migranten ergibt bezüglich der Häufigkeit folgende Ergebnisse (siehe Tabelle 33):

	Filariosen			
	Onchozerkose	M. perstans– Infektion	Loiasis	W. Bancrofti-Infektion
Reiserückkehrer	(4/12) 34%	(6/12) 58%	(1/12) 8%	(0/12) 0%
Migranten	(6/13) 46%	(1/13) 8%	(4/13) 31%	(2/13) 15%
Total	(10/25) 40%	(8/25) 32%	(5/25) 20%	(2/25) 8%

Tabelle 33: Verteilung der Einzeldiagnosen der Filariose-Patienten unter Berücksichtigung der Herkunft

Die häufigste Filariose der Reiserückkehrer ist die Mansonellose (58%), gefolgt von der Onchozerkose (34%). Die Loiasis ist selten (8%). *Wuchereria bancrofti*-Infektionen sind nicht vertreten. Die Migranten hingegen präsentieren am häufigsten eine Onchozerkose (46%) oder eine Loiasis (31%). *W. bancrofti*-Infektionen (15%) und *M. perstans*-Infektionen (15%) sind eher selten. Aufgrund der niedrigen Fallzahl sind diese Ergebnisse nicht statistisch signifikant und eher als Tendenz zu interpretieren.

Deshalb wird die folgende Betrachtung der geographischen, klinischen und serologischen Daten für die Filariosen im Allgemeinen zusammengefasst (siehe Tabelle 34). Insgesamt 91% der Filariosen wurden in Afrika akquiriert. Insbesondere in der Gruppe Reiserückkehrer wurden alle (100%) Infektionen in Afrika erworben, speziell aus West- und Zentralafrika (90%). In der Gruppe der Migranten stammen 12 Patienten aus Afrika, 2 stammen hingegen aus Asien. Letztere wuchsen in Sri Lanka auf und hatten eine lymphatische Filariose (*Wuchereria bancrofti*).

Alle Reiserückkehrer und Migranten waren symptomatisch. Bezüglich der klinischen Symptomatik ist bei den Reiserückkehrern die Dermatoze das führende Symptom, während die Migranten häufiger Juckreiz angegeben hatten. Sowohl eine Eosinophilie als auch eine IgE-Erhöhung ist bei einem Großteil der Patienten zu verzeichnen. Hierbei sticht der sehr hohe Anteil an Patienten mit Eosinophilie in der Gruppe der Reiserückkehrer heraus (82%). Im Gegensatz dazu ist allerdings eine Hypereosinophilie bei den Migranten häufiger (siehe Abbildungen 22 und 23).

100% der Filariosen wurden im „alten“ Onchozerkose-ELISA erkannt (ungeachtet der Art der Filarien-Erkrankung). Im *D. immitis*-ELISA waren lediglich 86% der Patienten positiv. Die drei falsch-negativen Patienten haben verschiedene Filariosearten und stammen aus beiden

Herkunftsgruppen. Der „neue“ Onchozerkose-IgG4-ELISA zeigte in dieser Untersuchung eine relativ geringe Sensitivität, sowohl bezüglich Filariosen im Allgemeinen, als auch bei alleiniger Überprüfung der Onchozerkose-Patienten. Aufgrund der niedrigen Fallzahl ist jedoch keine statistisch signifikante Aussage möglich.

Eine Übersicht über die relevanten Ergebnisse der Patienten mit Filariosen enthält Tabelle 34.

Filariosen	Geographie			Symptome				Indirekte Parameter		Serologie		
	Sub/tropische Gebiete der Reiserückkehrer bzw. Herkunftsgebiete der Migranten			HE	JR	unspezifisch	keine	Eosinophilie (<8%)	IgE-Erhöhung (300U/L)	Dirofil. Immitis-ELISA	Oncho_old-ELISA	Oncho_new-ELISA
	Lateinamerika	Afrika	Asien									
Alle	0% (0/23)	91% (21/23)	9% (2/23)	73% (16/22)	59% (13/22)	14% (3/23)	0% (0/23)	79% (19/24)	60% (12/20)	86% (19/22)	100% (12/12)	55% (6/11)
Reiserückkehrer*	0% (0/10)	100% (10/10)	0% (0/10)	91% (10/11)	82% (9/11)	9% (1/11)	0% (0/11)	82% (9/11)	50% (5/10)	83% (10/12)	100% (6/6)	60% (3/5)
Migranten	0% (0/13)	85% (11/13)	15% (2/13)	54% (6/11)	36% (4/11)	18% (2/11)	0% (0/11)	77% (10/13)	70% (7/10)	90% (9/19)	100% (6/6)	50% (3/6)
Pi-value < 0,05	n.a.	n.a.	n.a.	-	+	-	-	-	-	-	-	-

Tabelle 34: Relevante Ergebnisse der Patienten mit Filariose unter Berücksichtigung der Herkunft

4.6.4. Schistosomiasis

Das Kollektiv der Schistosomiasis-Patienten besteht aus insgesamt 54 Personen, unterteilt in 27 Reiserückkehrer und 27 Migranten. Alle Schistosomiasis-Patienten waren in Afrika. 1 Migrant stammt aus Asien, hatte jedoch mehrere Aufenthalte in Afrika in der Vorgeschichte.

Bei genauerer Betrachtung der Schistosomiasis-Unterformen sind Darm- und Blasenbilharziose bei den Reiserückkehrern gleichmäßig verteilt (13 vs. 14), während bei den Migranten die Darmbilharziose deutlich vorwiegt.

Das klinische Bild zeigt im Allgemeinen keine spezifischen Symptome. Es fällt lediglich die überdurchschnittlich häufige Angabe von Harnwegsbeschwerden bei den Patienten mit Blasenbilharziose (69%) auf, vor allem in der Gruppe der Migranten (80%) (vgl. Tabelle 35). Patienten mit Darmbilharziose geben zu 43% gastrointestinale Symptome an. Circa ein Viertel der Patienten mit gesicherter Schistosomiasis ist asymptomatisch.

Eine Eosinophilie ist bei 65% der Schistosomiasis-Patienten zu verzeichnen. Einen relevanten prozentualen Unterschied zwischen Reiserückkehrern und Migranten gibt es nicht. Dagegen differieren die Resultate bei der Erhebung des Gesamt-IgE bei Reiserückkehrern und Migranten mehr (58% vs. 90%). Die Mittelwerte sind ebenfalls deutlich höher in der Gruppe der Migranten.

Keines der einzelnen serologischen Verfahren hat für sich allein genommen eine hohe Sensitivität. Doch mit allen drei Detektionsmethoden (ELISA, IFAT und IHA) werden sämtliche Schistosoma-Infektionen erfasst, sodass in der Kombination eine Sensitivität von 100% erreicht wird. Umgekehrt gibt es jedoch keinen Fall, der durch den ELISA allein bestätigt wird. Ist nur der

ELISA positiv, IFAT und IHA negativ, so handelt es sich in dieser Arbeit immer um eine Kreuzreaktion.

Eine Übersicht über die relevanten Ergebnisse der Patienten mit Schistosomiasis gibt Tabelle 35.

Schistosomiasis	Geographie			Symptome						Indirekte Parameter		Serologie		
	Ziele der Reiserückkehrer bzw. Herkunft der Migranten			GI		HW		unspezifisch	keine	Eosinophilie (<8%)	IgE-Erhöhung (300U/L)	Schisto-ELISA	IFAT	IHA
	Lateinamerika	Afrika	Asien	SH	SM	SH	SM							
Alle	2% (1/49)	100% (49/49)	6% (3/49)	19% (3/16)	43% (12/28)	69% (11/16)	7% (2/29)	25% (11/44)	25% (11/44)	65% (34/52)	74% (28/38)	80% (41/51)	59% (30/51)	84% (34/51)
Reiserückkehrer	5% (1/22)	100% (22/22)	2% (9/22)	18% (2/11)	27% (3/11)	64% (7/11)	8% (1/12)	23% (5/22)	36% (8/22)	77% (20/26)	58% (11/19)	85% (22/26)	77% (20/26)	77% (22/30)
Migranten	0/ (0/27)	96% (26/27)	4% (1/27)	20% (1/5)	53% (9/17)	80% (4/5)	6% (1/17)	14% (3/22)	14% (3/22)	54% (14/26)	90% (17/19)	76% (19/25)	48% (12/25)	92% (23/25)
Pi-value < 0,05	n.a.	n.a.	n.a.	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-

Tabelle 35: Relevante Ergebnisse der Patienten mit Schistosomiasis unter Berücksichtigung der Herkunft

4.6.5. Strongyloidiasis

Bei 11% der Patienten (n=52) konnte eine Strongyloidiasis nachgewiesen werden. Diese Gruppe setzt sich aus 20 Reiserückkehrern und 32 Migranten zusammen. Die prozentual meisten Reiserückkehrer waren in Asien. Davon waren alle in Süd-Ost-Asien und/oder Indien (siehe Tabelle 8). Die Migranten dagegen stammen vorwiegend aus Afrika. Hier stellt Westafrika die häufigste Region dar (siehe Tabellen 7 , 8).

Das klinische Bild ist in beiden Gruppen charakterisiert durch einen hohen Anteil unspezifischer Symptome. Wenn typische Beschwerden vorhanden sind, dann wurden in beiden Gruppen wesentlich häufiger gastrointestinale Symptome angegeben als Hauterscheinungen.

Eine Eosinophilie zeigt sich insgesamt bei 69% der Patienten, wobei es keinen signifikanten prozentualen Unterschied zwischen Reiserückkehrern und Migranten gibt. Auffallend ist jedoch der wesentlich höhere Mittelwert bei den Reiserückkehrern, wenn man die Ausprägung der Eosinophilie betrachtet (siehe Tabelle 14). Im Gegensatz dazu ist eine Erhöhung des Gesamt-IgE wesentlich häufiger in der Gruppe der Migranten zu finden (85% vs. 35%) und zeigt entsprechend höhere Mittelwerte.

Die Sensitivität der Strongyloidiasis-Serologie liegt nur bei 48%, die vom *D. immitis*-ELISA mit 66% übertroffen werden. Statistisch signifikante Abweichungen zwischen Reiserückkehrern und Migranten sind bei den serologischen Resultaten nicht feststellbar.

Eine Übersicht der relevanten Ergebnisse der Patienten mit Strongyloidiasis enthält Tabelle 36.

Strongyloidiasis	Geographie			Symptome				Indirekte Parameter		Serologie		
	Sub/tropische Gebiete der Reiserückkehrer bzw. Herkunftsgebiete der Migranten			GI	HE	unspezifisch	keine	Eosinophilie (<8%)	IgE-Erhöhung (300U/L)	Strongylo-ELISA	Dirofil. Immitis-ELISA	A. suum-ELISA
	Lateinamerika	Afrika	Asien									
Alle	20% (9/44)	39% (17/44)	32% (14/44)	47% (20/43)	14% (6/43)	44% (19/43)	21% (9/43)	69% (36/52)	64% (39/47)	48% (14/29)	66% (31/47)	36% (16/29)
Reiserückkehrer	33% (4/12)	33% (4/12)	50% (6/12)	60% (9/15)	20% (3/15)	40% (6/15)	16% (4/15)	85% (17/20)	35% (7/20)	47% (7/15)	68% (13/19)	67% (10/15)
Migranten	6% (2/32)	78% (25/32)	16% (5/32)	39% (11/28)	11% (3/28)	29% (8/28)	18% (5/28)	59% (19/32)	85% (23/27)	50% (7/14)	64% (18/28)	43% (6/14)
<i>Pi-value < 0,05</i>	n.a.	n.a.	n.a.	-	-	--	-	-	+	-	-	-

Tabelle 36: Relevante Ergebnisse der Patienten mit Strongyloidiasis unter Berücksichtigung der Herkunft

4.6.6. Trichuriasis

Der Anteil der Trichuriasis-Patienten ist mit 108 Personen der zweitgrößte in dieser Arbeit, unterteilt in 82 Reiserückkehrer und 26 Migranten. Es gibt keinen signifikanten Unterschied zwischen beiden Gruppen bezüglich der Häufigkeit der Diagnose.

Die meisten Migranten stammen aus Afrika, während bei den Reiserückkehrern die Infektion am häufigsten in Asien akquiriert wurde. Hierbei ist Süd-Ost-Asien die wichtigste Region (siehe Tabellen 7 , 8).

Circa ein Drittel der Patienten ist asymptomatisch (36%). Wenn klinische Symptome angegeben wurden, so handelte es sich zumeist um gastrointestinale Beschwerden sowohl bei den Reiserückkehrern als auch bei den Migranten. Hauterscheinungen waren in beiden Gruppen vergleichsweise selten.

Auffallend ist das ebenso seltene Auftreten einer Eosinophilie (11%) sowohl bei den Reiserückkehrern als auch bei den Migranten. Auch eine IgE-Erhöhung findet sich insgesamt nur in 27% der Patienten. Hier gibt es allerdings einen signifikanten Unterschied zwischen Reiserückkehrern und Migranten. Während zumindest ungefähr die Hälfte (47%) der Migranten mit einer Trichuriasis eine IgE-Erhöhung aufweist, ist diese bei den Reiserückkehrern in lediglich 27% der Patienten zu finden. Der Mittelwert liegt knapp über dem unteren Grenzbereich bei 360 U/l.

Nachdem kein spezieller ELISA zur Detektion einer Trichuriasis zur Verfügung stand, sind bei den serologischen Ergebnissen lediglich mögliche Kreuzreaktionen in anderen ELISAs von Interesse. 36% der Patienten reagieren im *D. immitis*-ELISA mit, wobei der Anteil der Positiven in der Gruppe der Migranten signifikant höher ist. Ähnlich verhält es sich im *A. suum*-ELISA, der allerdings insgesamt eine geringere Kreuzsensitivität aufweist. Eine höhere Kreuzreaktivität ist auch im Schistosomiasis-ELISA nachweisbar, wobei es hier keinen relevanten Unterschied zwischen Reiserückkehrern und Migranten gibt.

Eine Übersicht über die relevanten Ergebnisse der Patienten mit Trichuriasis ist in Tabelle 37 zusammengefasst:

Trichuriasis	Geographie			Symptome				Indirekte Parameter		Serologie		
	Sub/tropische Gebiete der Reiserückkehrer bzw. Herkunftsgebiete der Migranten			GI	HE	unspezifisch	keine	Eosinophilie (<8%)	IgE-Erhöhung (300U/L)	Dirofil. Immitis-ELISA	A. suum-ELISA	Schisto-ELISA
	Lateinamerika	Afrika	Asien									
Alle	26% (19/74)	32% (24/74)	58% (43/74)	44% (32/73)	11% (8/73)	19% (14/73)	36% (26/73)	11% (11/100)	27% (17/63)	36% (24/66)	17% (6/36)	25% (14/57)
Reiserückkehrer	24% (14/58)	19% (11/58)	60% (35/58)	50% (29/58)	9% (5/58)	14% (8/58)	38% (22/58)	10% (8/77)	21% (10/48)	23% (10/43)	8% (4/26)	27% (11/41)
Migranten	19% (5/26)	50% (13/26)	31% (8/26)	20% (3/15)	20% (3/15)	27% (4/15)	27% (4/15)	13% (3/23)	47% (7/15)	61% (14/23)	40% (4/10)	19% (3/16)
Pi-value < 0,05	n.a.	n.a.	n.a.	+	-	-	-	-	+	+	+	-

Tabelle 37: Relevante Ergebnisse der Patienten mit Trichuriasis unter Berücksichtigung der Herkunft

4.6.7. Fasziolose und Trichinose

Aufgrund der geringen Fallzahl (Fasziolose n=6, Trichinose n=4) sind keine aussagekräftige Ergebnisse vorhanden.

4.6.8. Mischinfektionen

Aus dem Patientenkollektiv konnten insgesamt 49 Mischinfektionen eruiert werden, die ca. hälftig der Gruppe der Reiserückkehrer und hälftig der Gruppe der Migranten zuzuordnen sind. Ein Großteil der Migranten stammt aus Afrika (75%), während es bei den Reiserückkehrern keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Reisegebieten gab.

Eine Eosinophilie war in beiden Gruppen bei ca. 60% zu verzeichnen. (Siehe Tabelle 13). Auch die serologischen Ergebnisse erbrachten keine wesentlichen Unterschiede zwischen Rückkehrern und Migranten. Auffallend sind die Ergebnisse zur Erhöhung des Gesamt-IgE. Hier präsentiert die Gruppe der Migranten eine mit 75% statistisch signifikant häufigere Gesamt-IgE-Erhöhung im Vergleich zu den Reiserückkehrern (33%). Dieses Ergebnis unterscheidet sich von den Ergebnissen der Einzeldiagnosen nicht wesentlich (siehe Tabelle 15).

5. DISKUSSION

Tropische und subtropische Helminthiasen, insbesondere Geohelminthosen, Filariosen und Schistosomiasis sind v. a. in Entwicklungsländern überaus verbreitet und stellen oftmals die verkannte Ursache schwerer und beeinträchtigender Krankheitsbilder dar. Sie werden von der WHO in der Liste der sogenannten „neglected tropical diseases“ eigens aufgeführt und werden damit zunehmend in den Focus weiterer Forschung und forcierter Bekämpfung gesetzt.

Die klinische Symptomatik ist sehr variabel und oft über lange Zeit unspezifisch, kann aber in Verbindung mit einer entsprechenden Exposition und/oder typischen Veränderungen labordiagnostischer Parameter (Eosinophilie, IgE-Erhöhung) wegweisend für die weitere Diagnostik sein.

Die direkten parasitologischen Nachweismethoden, wie z. B. der Ei- bzw. Larvennachweis in Stuhl, Urin, Blut oder verschiedenen Körpergeweben, gelten als der bisherige „Goldstandard“ bei der Diagnose von Helminthiasen. Insbesondere bei weniger starkem Befall ist die Sensitivität der parasitologischen Diagnostik trotz Verwendung verschiedener Anreicherungsverfahren und mehrfach wiederholter Untersuchungen jedoch sehr begrenzt und erreicht je nach untersuchter Population maximal eine Sensitivität von 50% (Harries 1986, Kongs 2001, Parija 2003). Deshalb kommt der Immundiagnostik eine wichtige Bedeutung zu. Diese hat sich als zusätzliche Methode zur Detektion vieler Helminthiasen bereits etabliert, wobei deren Aussagekraft und Stellenwert kontrovers diskutiert wird (Speiser 1979, Ishida 2003, Romasanta 2003).

Die in dieser Arbeit vorliegenden Ergebnisse bestätigen die Notwendigkeit einer zurückhaltenden Interpretation einzelner positiver Parameter. Erst in der Zusammenschau aus Herkunft, reeller Exposition und eventueller Bluteosinophilie bzw. IgE-Erhöhung (v. a. bei Migranten) kann ein positives serologisches Ergebnis die Diagnose einer speziellen Wurminfektion bestätigen. Aufgrund der erheblichen Kreuzreaktionen in allen hier evaluierten ELISAs und der oftmals unspezifischen oder gar vollständig fehlenden klinischen Beschwerden sind besonders die Geohelminthiasen nur sehr schwierig zu differenzieren. Nachdem jedoch eine Unterscheidung vor allem im Hinblick auf die therapeutische Konsequenz wünschenswert wäre, ist eine verstärkte Entwicklung innovativer Verfahren, wie z. B. PCR-Methoden, wichtig und notwendig.

5.1. Interpretation der Ergebnisse nach Diagnosen

5.1.1. Ankylostomiasis

Die Auswertung der Ergebnisse der Patienten mit Ankylostomiasis ergab zunächst keine wesentliche geographische Häufung zwischen den Endemiegebieten. Auffallend ist lediglich der hohe Anteil an Migranten aus Westafrika. Dies entspricht der bekannten ubiquitären Verteilung dieser Geohelminthose mit Häufung der Küstenregionen (Bethony 2006).

Die klinischen Daten ergaben einen auffallend hohen Anteil asymptomatischer Fälle bei den Migranten, der am ehesten auf eine immunologische Adaption zurückzuführen ist (Brooker 2004). Eine Hypereosinophilie ist bei den Reiserückkehrern nicht selten, was sich konkordant zur einschlägigen Literatur mit einem vermutlich frühen Stadium der Erkrankung erklären lässt (Blount 2009). Eine ausgeprägte Erhöhung des Gesamt-IgEs ist dagegen bei den Migranten signifikant häufiger zu finden als bei den Reiserückkehrern. Hohe IgE-Level sind typisch für persistierende Hakenwurminfektionen, da hier das IgE eine anhaltende, spezifische protektive Funktion (gleichsam einer IgG4-Antwort) erfüllt (McSorely 2010).

Eine spezifische Serodiagnostik wird in der Routine derzeit noch nicht eingesetzt und stand deshalb nicht zur Verfügung. Somit sind mögliche Kreuzreaktionen vorwiegend in einem unspezifischen aber sensitiven „Wurmsuchtest“ von besonderem Interesse. Eine Kreuzpositivität war in allen ELISAs zu finden, wobei der *D. immitis*-ELISA und der *A. suum*-ELISA die empfindlichsten waren. Insbesondere die Migranten reagierten auffallend häufig im *A. suum*-ELISA. Sowohl die hohe kindliche Durchseuchungsrate mit Askariasis der Patienten aus Endemiegebieten als auch die Familiarität spezieller Oberflächenantigene zwischen *Ancylostoma ssp.*, *Ascaris ssp.* und *Anisakis ssp.* erklärt dieses Phänomen hinreichend (Rodero 2005).

5.1.2. Askariasis

Die Askariasis ist die insgesamt häufigste Diagnose in dieser Arbeit, wobei der Anteil der Reiserückkehrer deutlich größer ist als der der Migranten. Dieses Phänomen ist am ehesten dadurch zu erklären, dass die Durchseuchung in endemischen Ländern bereits in frühen Kindesjahren stattfindet und die Betroffenen als erwachsene Migranten ausreichend Immunität entwickelt haben, sodass sich die Erkrankung nicht mehr klinisch manifestiert und somit keinen Arztbesuch erforderlich macht.

Eine wesentliche geographische Häufung ist für die Reiserückkehrer in Süd-Ost-Asien und Indien zu verzeichnen; in der Gruppe der Migranten gibt es keine nennenswerten Schwerpunkte. Die labortechnischen Resultate zeigen konkordant zu Bradley, dass es sich um eine Infektion handelt,

die durch eine geringe klinische Manifestation und eine eingeschränkte serologische Reagibilität gekennzeichnet ist (Bradley 2004). Die Daten zur Eosinophilie stimmen ebenfalls weitgehend mit den eher dürftigen Informationen in der gängigen Literatur überein (Leder 2000, Malafiej 2001), während Gesamt-IgE-Erhöhen methodisch bisher nur in Kindern aus Endemiegebieten überprüft wurden. Hier wurden in bis zu 80% der Infizierten erhöhte Gesamt-IgE-Konzentrationen gemessen und auch eine signifikante Erhöhung spezifischer IgE-Antikörper gefunden (Hagel 1995). Der Versuch einer experimentellen Bestätigung dieser Resultate an Reiserückkehrern und Migranten ergab im Rahmen dieser Arbeit keine erhärtenden Ergebnisse.

Die serologischen Resultate zeigen eine relativ geringe Sensitivität (61%) und Spezifität (95%) für den im Rahmen dieser Arbeit etablierten *A. suum*-ELISA. Vergleichbare Publikationen gibt es derzeit dazu kaum (Haswell-Elkins 1992). Es wird allerdings eine antigenetische Ähnlichkeit der *A. suum*-Larven und Larven anderer Helminthen-Spezies, wie z. B. *Onchocerca volvulus* (Boto 1983), *Fasciola hepatica* und *Toxocara canis* (A. Romasanta 2003) beschrieben. Diese spiegelt sich in den ausgedehnten Kreuzreaktionen insbesondere bei den Filariose-Patienten (62%) wider. Anders als von Rodero u. a. beschrieben (Rodero 2005), gibt es keine Kreuzreaktionen bei den Schistosomiasis-Patienten.

Die Validierung eines ELISAs mit einem somatischen Antigen von *A. lumbricoides*-Larven ergab eine niedrige Sensitivität und eine inakzeptable Spezifität. Dies ist überraschend, da man bei der Benutzung humanpathogener *A. lumbricoides*-Larven eher eine bessere Sensitivität und Spezifität erwarten würde als bei den *A. suum*-Larven, die regelhaft porcine Infektionen verursachen. Auf der anderen Seite deuten vergleichbare Publikationen auf ähnliche Ergebnisse in einem einfachen *A. lumbricoides*-IgG-ELISA hin, sodass zu Forschungszwecken aufwendige Purifikations- und Absorptionsverfahren zum Einsatz kommen müssen (King 1987, Correra-Oliviera 2002).

Seit 2007 steht ein kommerzieller *A. lumbricoides*-ELISA (NovaLisa™) zur Verfügung, der nach Angaben des Herstellers eine Sensitivität von >95% und eine Spezifität von 95% aufweist. Welche Art von Antigen darin verwendet wird, wird nicht spezifiziert (NovaTec 2011). Ein experimenteller Vergleich des kommerziellen Tests mit den im Rahmen dieser Arbeit entwickelten Ascaris-ELISAs wurde aus Kostengründen nicht durchgeführt.

Sieht man von dem kommerziellen Test ab, der für standardmäßige Routineuntersuchungen einen erheblichen Kostenaufwand darstellen würde, so kann die Durchführung des *A. suum*-ELISAs in der Routinediagnostik trotz mäßiger Sensitivität sinnvoll sein, da aufgrund oftmals fehlender indikativer klinischer Symptome und Blutbildveränderungen dies die einzige indirekte Möglichkeit zur Detektion einer inapparenten Askariasis darstellt. Im *D. immitis*-ELISA (klassischer unspezifischer „Wurmsuchtest“) zeigen sich nur 12% der Askariasis-Patienten positiv.

5.1.3. Filariosen

Die Filariosen stellen eine verhältnismäßig kleine Untergruppe des Patientenkollektivs dar. Die hier erhobenen Daten spiegeln die geographische Verteilung und die bekannten Übertragungswege dieser Filariosen wider (Löscher 2010). Allerdings wird die Bedeutung der klinisch manifesten Mansonellose bei Reisenden in der gängigen Literatur kaum besprochen (Bregani 2007).

Mit Ausnahme von zwei *Wuchereria Bancrofti*-Infizierten aus Sri Lanka waren ausnahmslos alle in Afrika, wobei, wie erwartet, Zentral- und Westafrika die wesentlichen Infektionsgebiete repräsentieren.

Alle Filariose-Patienten waren symptomatisch und zeigten zumeist Hauterscheinungen und Juckreiz. Die restlichen Patienten gaben lediglich gastrointestinale Beschwerden an, wobei in dieser Gruppe alle hier repräsentierten Filarioseformen vertreten sind. In dieser Gruppe wurde die Filariose somit eher „nebenbefundlich“ festgestellt, da gastrointestinale Symptome nicht typisch sind (Ottesen 1980).

Eine Eosinophilie ist bei 79% der Patienten zu finden. Damit ist die Filariose in dieser Arbeit die Diagnose mit dem häufigsten Auftreten einer Eosinophilie, wobei es keinen wesentlichen Unterschied zwischen Reiserückkehrern und Migranten gibt. Die in der Literatur mehrfach beschriebene Hypereosinophilie (Rothenberg 1998, Leder 2000, Schulte 2002) findet sich häufiger bei den Migranten. Eine Erklärung hierfür findet sich am ehesten in der Wahrscheinlichkeit repetitiver Reinfektionen der Migranten während ihrer Ortsansässigkeit in den Endemiegebieten (Leder 2000). Eine IgE-Erhöhung findet sich relativ häufig, wobei die Mittelwerte - anders als erwartet - niedriger sind als bei den Schistosomiasis-, Strongyloidiasis- und Ankylostomiasis-Patienten. Vermutlich spielt hier das IgE eine eher untergeordnete Rolle in der spezifischen Abwehr. IgG und IgA sind bedeutender (Sahu 2008).

Die serologischen Ergebnisse erbrachten zusammenfassend eine sehr hohe Sensitivität des „alten“ Onchozerkose-ELISAs, eine hohe Sensitivität des *D. immitis*-ELISAs und eine geringe Sensitivität des „neuen“ Onchozerkose-IgG4-ELISAs für Filariosen im Allgemeinen. Kreuzreaktionen mit anderen Wurmerkrankungen waren beim Onchozerkose-IgG4-ELISA - im Gegensatz zu den anderen serologischen Verfahren - nicht nachweisbar, so dass von einer sehr hohen Spezifität ausgegangen werden kann. Die Fallzahl der einzelnen Filarioseformen war sehr gering (je nach Diagnose 2-10 Patienten). Daher sind sowohl die häufigen Kreuzreaktionen des Onchozerkose-IgG4-ELISAs zwischen den einzelnen Filariosen als auch die geringe Sensitivität gegenüber die Onchozerkose selbst eher als Tendenz zu werten. Mit diesen Ergebnissen werden die Arbeiten von Weil u. a. (Weil 1990) teilweise bestätigt. Auch hier wurden häufige

Kreuzreaktionen innerhalb der Gruppe der Filariosen nachgewiesen. Die Sensitivität lag hier jedoch weitaus höher (94%).

Zusammenfassend sollte man bei klinischem Verdacht auf eine Filariose grundsätzlich einen direkten Erregernachweis anstreben. Die Sensitivität der Diagnosesicherung mittels direktem Nachweis variiert allerdings sehr stark innerhalb der Filariosegruppen, ist schmerzhaft und hängt zudem in erheblichem Maße von der Erfahrung und Sorgfalt des Untersuchenden ab (Kale 1974, Walther 2003). Damit ist zunächst ein möglichst sensitiver Filarien-Suchtest indiziert. In dieser Arbeit trifft das am ehesten für den „alten“ Onchozerkose-ELISA zu.

PCR-Methoden zur weiteren Spezifizierung wurden bereits evaluiert und verglichen, wobei sich die Anwendung in der Routine nur begrenzt etabliert hat (Walther 2003, Udall 2007).

5.1.4. Schistosomiasis

Bei der Evaluation der Ergebnisse der Patienten mit Schistosomiasis, wurden (mit Ausnahme der Beurteilung klinischer Symptome) alle Schistosomiasis-Unterformen zusammengefasst, da sich die gängige Immundiagnostik ohnehin nicht unterscheidet. Die geographische (ausschließliche) Konzentration auf Afrika lässt die Vermutung zu, dass eine entsprechende Reise bzw. Herkunft als höherer Risikofaktor für eine Infektion gewertet werden kann als ein Aufenthalt in anderen endemischen Regionen. Ein Großteil der Reiserückkehrer war im südlichen Afrika. Hier ist der Malawi-See eindeutig als Infektionsquelle einzuordnen. Die Migranten stammen hauptsächlich aus Westafrika, wobei hier der Volta-River und der Niger als mögliche Infektionsquellen anzunehmen sind (Jelinek 1996).

Die klinische Symptomatik zeigt in dieser Arbeit konkordant zur gängigen Literatur ein variables unspezifisches Bild (Hotez 2007). Das einzige Symptom, das herausragend auf eine Schistosomiasis hinweist, sind Harnwegsbeschwerden, die überdurchschnittlich häufig von Patienten mit Blasenbilharziose angegeben wurden (79%). Dies widerspricht z. T. der bisherigen Literatur, wobei hier die Symptomatik eines Katayama-Syndroms (Fieber, Hautausschlag, schweres Krankheitsgefühl) mehr im Fokus stand und bei deutlich weniger Patienten verzeichnet werden konnte (Jelinek 1996, Biermann 2005).

Konkordant zur gängigen Literatur wurde eine Eosinophilie bei 65% der Patienten festgestellt (bei Schulte 57%, bei Meltzer 54 %, bei Biermann 67 %), wobei eine Hypereosinophilie eher bei den Migranten zu finden war (Schulte 2002, Biermann 2005, Meltzer 2008). Die bisherige Erklärung einer (wenn vorhanden) stärkeren Eosinophilie bei Migranten über mögliche Mischinfektionen konnte allerdings nicht bestätigt werden. Die Gruppe der Mischinfektionen zeigten in dieser Arbeit mit 47% einen niedrigeren Anteil an Patienten mit erhöhten Eosinophilienzahlen.

Damit ist eine Eosinophilie nach Süßwasserkontakt in Afrika hinweisend - wenn auch keine ausreichende Screeningmethode zur Detektion einer Schistosomiasis. Ähnlich verhält es sich bei einer Gesamt-IgE-Erhöhung. Diese findet sich bei Migranten signifikant häufiger als bei Reiserückkehrern und kann in dieser Gruppe extrem hohe Werte erreichen, die am ehesten durch kontinuierliche Reinfektionen zu erklären sind (Pinot de Moira 2010).

Mit der Serologie steht der Schistosomiasis-Diagnostik eine etablierte und effiziente Methode zur Verfügung. Neben dem ELISA, der für sich genommen nur eine Sensitivität von 80% hat, werden IHA (Sensitivität 84%) und IFAT (Sensitivität 59%) eingesetzt, die bei gleichzeitiger Anwendung mit dem ELISA die Sensitivität auf 100% anheben. In der Routine geht man oft davon aus, dass ein einzelnes positives Ergebnis in einem der drei Tests hinreichend valide sei. Dies wurde in dieser Arbeit nicht bestätigt. Einzelne positive Ergebnisse im ELISA waren ausschließlich Kreuzreaktionen bei Patienten ohne entsprechende Exposition. Dies ist am ehesten mit einer starken Ähnlichkeit von Oberflächenproteinen verschiedener humanpathogener Helminthen zu erklären und wurde bereits 1988 von R. Correa-Olivera beschrieben (Correa-Olivera 1988).

Zusammenfassend empfiehlt es sich, nach entsprechender Exposition (Süßwasserkontakt vorzugsweise in Afrika) ungeachtet der klinischen Symptomatik und einer möglichen Blutbildveränderung, eine Schistosomiasis-Serologie durchzuführen. Hierbei ist die gleichzeitige Anwendung von ELISA, IHA und IFAT notwendig. Bedeutsam für die hohe diagnostische Sensitivität bei der gleichzeitigen Anwendung mehrerer Testverfahren ist auch die Verwendung verschiedener Parasitenstadien (Zerkarien, Adulte, Eier) als Antigene (Kramme 2011).

5.1.5. Strongyloidiasis

Die Sicherung einer Strongyloidiasis nimmt in der Diagnostik von parasitären Wurmerkrankungen eine besondere Stellung ein, da sie eine andere therapeutische Konsequenz nach sich zieht als die restlichen Geohelminthosen (Löscher 2010). Im Patientenkollektiv dieser Arbeit wurden 52 Fälle mit „reiner“ Strongyloidiasis (keine Mischinfektionen) in 18 Jahren mittels Koprokultur gesichert. Dies entspricht einer durchschnittlichen Rate von ca. 3 Fällen pro Jahr. Diese Rate korrespondiert in etwa mit anderen europäischen Studien. Eine ähnliche Statistik wurde vom Schweizer Tropeninstitut in Basel vorgelegt. Hier konnten ca. 5 Strongyloideninfektionen pro Jahr direkt nachgewiesen werden, wobei eine andere, ggf. sensitivere Methode (Baermann-Technik) zum direkten Nachweis verwendet wurde und Mehrfachinfektionen nicht explizit ausgeschlossen wurden (Nuesch 2005). Wenn man in dieser Arbeit die Mehrfachinfektionen (10) einschließen würde, würden sich die Zahlen weiter annähern.

In beiden Studien (Tropeninstitut München und Tropeninstitut Basel) wurde zwischen Reiserückkehrern und Migranten unterschieden, wobei einheitlich die Migranten mit ca. 60% den größeren Anteil repräsentieren.

Die geographischen Daten unterscheiden sich dagegen maßgeblich. Bei uns waren vorwiegend Reisende aus Asien und Migranten aus Afrika, bei Nuesch et al. vorwiegend Reisende aus Südamerika und Migranten aus Asien. Dies spiegelt eventuell verschiedene Reisegewohnheiten und Migrationshintergründe aus verschiedenen europäischen Ländern wieder und bestätigt das relativ ubiquitäre Vorkommen der Strongyloidiasis in subtropischen und tropischen Ländern (WHO 2011).

Die klinischen Daten ähneln sich in beiden Studien. Sowohl das Überwiegen unspezifischer gastrointestinaler Symptome als auch ein mäßiggradiger Anteil an asymptomatischen Patienten (hier 21%, bei Nuesch et al. 16%) konnten bestätigt werden. Anders verhält es sich bei der Evaluation der Eosinophilie. Während bei Nuesch et al. eine Eosinophilie bei 22,5% der Patienten gefunden wurde, konnten wir sie hier bei 69% der Patienten nachweisen. Allerdings wurde bei Nuesch et al. nicht zwischen direkt gesicherten und serologisch positiven Patienten unterschieden, sodass unter Umständen falsch positive Patienten mit eingerechnet worden sind. Ein Gesamt-IgE-Screening wurde bei Nuesch et al. nicht durchgeführt. In dieser Arbeit zeigten insgesamt 64% der Patienten eine Gesamt-IgE-Erhöhung, wobei der Anteil der Migranten signifikant häufiger war. Diese Ergebnisse spiegeln die bekannte, hauptsächlich IgE-vermittelte Immunantwort bei Strongyloideninfektionen wieder (Beziak 1975), die durch kontinuierliche Reinfektionen vermutlich verstärkt wird. Dies erklärt auch die hohen Mittelwerte, die – ähnlich wie bei der Schistosomiasis- verstärkt in der Gruppe der Migranten zu finden sind.

Die serologischen Ergebnisse erbrachten eine überraschend niedrige Sensitivität des hier verwendeten Strongyloidiasis-ELISAs (48%), die am ehesten durch das verwendete Antigen zu erklären ist. Die vergleichende Evaluation der Larvenantigene von *S. stercoralis* und *S. ratti* in ELISA und respektive IHA ergab für das Larvenantigen von *S. ratti*, das auch in der vorliegenden Arbeit verwendet wurde, eine ähnlich niedrige Sensitivität während das Antigen von *S. stercoralis* wesentlich bessere Serokonversionsraten erzielt (Gam 1987). Allerdings werden auch bei Verwendung des *S. stercoralis*-Antigens vielfach Kreuzreaktionen beschrieben, die auch in unserer Arbeit gefunden wurden. Hierzu sind aufwendige Purifikations- und Absorptionsverfahren evaluiert worden, die jedoch in der Routinediagnostik schwer umzusetzen sind (Conway 1993). Inzwischen sind in den USA zwei kommerzielle Tests auf den Markt gebracht worden, deren Überprüfung eine hohe Sensitivität (89% und 83%) sowie eine gute Spezifität (jeweils 97 %) erbracht hat (Van Doorn 2007). Zudem hat van Doorn in seiner Publikation einen eigenen ELISA mit somatischem Larvenantigen von *S. stercoralis* etabliert, der

eine vergleichbare Validität zeigt. Die Antigengewinnung von *S. stercoralis* ist allerdings wesentlich schwieriger als die von *S. ratti*, so dass derzeit ein entsprechender Koproantigen-ELISA mit *S. ratti*-Antigen entwickelt wird. Erste Daten sind vielversprechend, eine hinreichende Sensitivität und Spezifität muss allerdings noch in einer größeren Patientenkohorte evaluiert werden (Sykes 2011).

Ein weiterer diagnostischer Ansatz ist die Entwicklung einer real-time PCR aus dem Stuhl mit vielversprechenden Ergebnissen (Verweij 2009) und deren Fortführung zu einer Multiplex-PCR für verschiedene intestinale Parasitosen (Taniuchi 2011).

5.1.6. Trichuriasis

Die Trichuriasis ist die insgesamt zweithäufigste Diagnose in dieser Arbeit, wobei es keinen wesentlichen anteiligen Unterschied zwischen Reiserückkehrern und Migranten gibt. Hintergrund hierfür ist offenbar die gänzlich fehlende Ausbildung einer Semiimmunität nach multiplen Reinfektionen, wie sie bei anderen Helminthiasen beschrieben wird.

Die geographischen Daten bestätigen das ubiquitäre Vorkommen dieser intestinalen Parasitose, die von den Reiserückkehrern vornehmlich in Asien (Hauptreisegebiet des Gesamtkollektivs unserer Abteilung) und von den Migranten (entsprechend der Herkunftsverteilung unseres Gesamtkollektivs) in Afrika akquiriert wurde.

Die klinischen Daten zeigen neben einem hohen Anteil asymptomatischer Patienten in beiden Gruppen eine signifikante Häufung von gastrointestinalen Symptomen bei den Reiserückkehrern. Dies ist am ehesten auf die bereits sehr hohe kindliche Durchseuchungsrate und entsprechende Adaption der Migranten zurückzuführen (Stephenson 2000).

Eine Eosinophilie ist im Großteil der Patienten nicht nachweisbar und unterscheidet sich nicht von der gesunden Kontrollgruppe. Somit stellt eine Eosinophilie keinen indikativen Parameter für eine Trichuris-Infektion dar. Dies bestätigt die am Maus-Modell geprüfte Hypothese, dass eosinophile Granulozyten keine wesentliche schützende Funktion bei einer Trichuris-Infektion ausüben. (Betts 1999). Eine Erhöhung des Gesamt-IgE zeigt sich insgesamt bei einer Unterzahl der Patienten. Sie ist signifikant häufiger bei den Migranten zu finden, wobei der Mittelwert im unteren Grenzbereich, ähnlich wie bei der Askariasis, auf eine gering ausgeprägte IgE-vermittelte Immunität hindeutet, die nur nach repetitiven Reinfektionen ein messbares Korrelat bietet (Bourke 2011).

Eine spezifische Serodiagnostik wird in der Routine nicht eingesetzt und stand deshalb nicht zur Verfügung. Somit sind mögliche Kreuzreaktionen vorwiegend in einem unspezifischen, aber sensitiven „Wurmsuchtest“ von besonderem Interesse. Eine Kreuzpositivität war in allen ELISAs zu finden, wobei der *D. immitis*-ELISA und der Trichinose-ELISA mit 36% bzw. 33% die

empfindlichsten waren. Nachdem im Zyklus der Trichuriasis eine Gewebephase fehlt, sind positive Ergebnisse im ELISA erstaunlich. Insbesondere die Migranten reagierten auffallend häufig im *D. immitis*-ELISA. Die hohe kindliche Durchseuchungsrate der Patienten aus Endemiegebieten mit anderen Helminthiasen (z.B. Strongyloidiasis) erklärt dieses Phänomen teilweise. Dennoch gibt es auch eine Kreuzpositivität (je nach ELISA zwischen 8-40%) bei den Reiserückkehrern, die eine beachtenswerte lokale Gewebsinvasion der Peitschenwürmer im Darm suggeriert.

5.1.7. Fasziolose und Trichinose

Nachdem die Fallzahlen für diese beiden Diagnosegruppen zu gering waren, um aussagekräftige Ergebnisse zu erhalten, können sie im Rahmen dieser Arbeit nicht diskutiert werden. Eine ausführliche Darlegung und Diskussion der Trichinose-Diagnostik wurde in der gleichen Untersuchungseinheit bereits früher vorgestellt (Geisslreiter 2000).

Die im Rahmen dieser Arbeit erhaltenen numerisch limitierten Ergebnisse bestätigen die von Geisslreiter dargelegte Notwendigkeit eines Immunoblot-Verfahrens bei ungenügender Spezifität der Serologie. Hierzu wurden für ihre Arbeit aufgrund der niedrigen Patientenzahlen in unserer Untersuchungseinheit zusätzliche Proben aus verschiedenen europäischen medizinischen Einrichtungen gesammelt und ausgewertet. Das von ihr entwickelte Immunoblot-Verfahren zeigte sich hinreichend sensitiv und in hohem Maße spezifisch (Geisslreiter 2002). Untersuchungen zu Eosinophilie bzw. IgE-Erhöhen wurden nicht vorgenommen.

5.1.8. Mischinfektionen

Die Resultate der Patienten mit Mischinfektionen weichen nur marginal vom Durchschnitt der Einzeldiagnosen ab. Ausnahme hierzu ist das Ergebnis der Gesamt-IgE-Erhöhen bei Reiserückkehrern, das mit 75% erheblich von den Einzeldiagnosen abweicht. Somit scheint die Infektion mit verschiedenen Wurmart (konsekutiv wie gleichzeitig) die Ausbildung einer Gesamt-IgE-Erhöhen maßgeblich zu verstärken. Gezielte Untersuchungen hierzu gibt es bisher nicht.

5.2. Schlussfolgerungen

Screening-Untersuchungen auf parasitäre Infektionen gewinnen mit stetig wachsendem (Langzeit)- Tourismus und der Ausweitung der Migrationsmedizin zunehmend an Bedeutung. Dies gilt in besonderem Maße für Wurminfektionen, die aufgrund ihrer oftmals langen Präpatenzzeit und uncharakteristischen Beschwerdebilder über lange Zeiträume verkannt werden können. Der hohe Anteil an asymptomatischen Patienten (mit Ausnahme der Filariosen) und die verhältnismäßig niedrige Sensitivität direkter Nachweismethoden macht die Zuhilfenahme indirekter Laborparameter (Bluteosinophilie, Gesamt-IgE-Erhöhung) und immundiagnostischer Verfahren notwendig. Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigen, dass zur Diagnosesicherung einer Schistosomiasis oder einer Filariose im Rahmen der Routinediagnostik bereits hoch entwickelte und valide Verfahren zur Verfügung stehen. Nachdem die Filariose-Patienten in den allermeisten Fällen typische klinische Symptome zeigen, ist ein generelles Screening von Reiserückkehrern und Migranten nicht sinnvoll. Zur Detektion subklinischer Schistosomiasis-Infektionen steht bei entsprechendem Süßwasserkontakt (vorzugsweise in Afrika) eine hochsensitive Immundiagnostik in Form von ELISA, IHA und IFAT zur Verfügung. Damit ist die Weiterentwicklung neuer, innovativer Verfahren zur Diagnosesicherung einer Schistosomiasis oder einer Filariose am ehesten für diagnostische und epidemiologische Untersuchungen unter einfachen Bedingungen (z. B. Schnelltest unter Feldbedingungen) wünschenswert.

Eine valide Differentialdiagnostik innerhalb der Geohelminthosen ist hingegen derzeit noch limitiert. Gelingt kein direkter Erregernachweis, bleibt nur die Interpretation indirekter Parameter in Form von Eosinophilie und serologischer Verfahren. Die Immundiagnostik ist allerdings aufgrund eingeschränkter Sensitivität und ausgeprägter Kreuzreaktionen nur sehr eingeschränkt beurteilbar. Hinzu kommt die hohe Durchseuchung in den Endemiegebieten, die meist bereits im Kindesalter stattfindet. Bei den Kreuzreaktionen ist daher oft nicht zu unterscheiden, inwieweit diese auf persistierenden Antikörpern nach früher durchgemachter Infektion beruhen. Dafür spricht auch die in der vorliegenden Untersuchung festgestellte höhere Kreuzreaktivität bei Migranten. Bei einigen gewebsinvasiven Helminthiasen (z.B. Echinokokkose, Zystizerkose, Trichinose) konnten Immunoblots als Bestätigungstests mit hoher Spezifität entwickelt werden (Löscher 2010, Gekeler 2002, Geisslreiter 2000), die nur einen geringen Verlust an Sensitivität gegenüber den oft kreuzreagiblen Suchtests zeigen. Dies ist für die Geohelminthen jedoch bisher nicht gelungen (Kramme 2011).

Auch Gesamt-IgE-Erhöhlungen können den Verdacht einer Helminthiasis bestärken, haben aber insgesamt einen zu niedrigen Vorhersagewert, insbesondere bei den Reiserückkehrern. Ein unspezifischer „Wurmsuchtest“ wie der *D. immitis*-ELISA, der insbesondere bei Strongyloiden-

Infektionen eine hohe Kreuzreagibilität (60%) zeigt, ist dennoch eine gute Ergänzung zur Routinediagnostik.

Zudem hat die Einführung des in dieser Arbeit neu kreierten *A. suum*-ELISAs einen gewissen diagnostischen Wert, da dadurch immerhin 60% der Ascaris-Infektionen detektiert wurden, die sich ohne Eosinophilie und/oder IgE-Erhöhung präsentiert hatten. Somit ist neben der Durchführung von Blutbild und Stuhluntersuchung bei Migranten und Langzeit-Reiserückkehrern sowie der Durchführung einer Schistosomiasis-Serologie bei entsprechender Exposition in Anlehnung an Whitty et al. (Whitty 2000) die ergänzende Durchführung des *D. immitis*-ELISAs und des *A. suum*-ELISAs empfehlenswert.

Darüber hinaus werden derzeit Multiplex-PCR-Verfahren zur Differentialdiagnostik intestinaler Parasitosen entwickelt und evaluiert. Das könnte sich als eine bessere Methode erweisen, auch inapparente, durch geringe Besiedelung charakterisierte Geohelminthosen aufzuspüren.

Ein kontrastierender Ansatz stützt sich dagegen auf eine Veröffentlichung von Muennig im „The New England Journal of Medicine“, die durch empirische Studien eine deutlich höhere Kosteneffizienz postuliert, wenn man ohne jegliche Diagnostik bei jedem Migranten eine probatorische antihelminthische Behandlung mit Albendazol durchführt (Muennig 1999). Hierbei wurden die Kosten einer ausführlichen Wurm-Diagnostik, die anfallenden Therapiekosten bei fehlender ursächlicher Behandlung und die Kosten einer breiten antihelminthischen Therapie miteinander verglichen. In Anlehnung daran ist angesichts des hohen Anteils an asymptomatischen Patienten auch bei Reiserückkehrern, insbesondere nach Langzeitaufenthalten, ein ähnlicher Ansatz zu erwägen.

In der von Muenning dargestellten empirischen Studie wurden jedoch ausschließlich Patienten mit potentiellen intestinalen Geohelminthosen mit einbezogen. Patienten mit einer asymptomatischen Schistosomiasis sowie Filariosepatienten erhielten mit Albendazol keine adäquate Therapie. Beide Erkrankungen können zu erheblichen klinischen Komplikationen führen, sodass eine Detektion dieser Patienten unbedingt erforderlich ist (Löscher 2010). Somit ist bei Süßwasserkontakt in Afrika und/oder symptomatischer Eosinophilie eine ausführlichere Labordiagnostik zum Ausschluss einer Schistosomiasis bzw. Filariose unverzichtbar. Zudem sind bei Albendazol auch Nebenwirkungen beschrieben, die bei fehlender medizinischer Indikation schwer zu rechtfertigen wären (Fachinformation Escazole, GSK 2010). Somit sollten vor Anwendung einer pauschalen kosteneffizienten „Serienentwurmung“ von Migranten und Reiserückkehrern nach Langzeitaufenthalten auch mögliche ethische Fragestellungen einbezogen werden.

6. ZUSAMMENFASSUNG

In der vorliegenden Arbeit wurden insgesamt 497 Patienten mit mikroskopisch gesicherten Helminthiasen hinsichtlich epidemiologischer und klinischer Daten sowie auf indirekte Laborparameter (Eosinophilie und Gesamt-IgE-Erhöhung) und die Resultate immundiagnostischer Verfahren untersucht. Hierbei wurden die Ergebnisse von 329 Reiserückkehrern und 168 Migranten mit jeweils 8 Diagnosen (Ankylostomiasis, Askariasis, Fasziolose, Filariose, Schistosomiasis, Trichinose, Trichuriasis, Mischinfektionen) miteinander verglichen.

Für die Evaluation der immundiagnostischen Verfahren wurden vorhandene Seren mit 9 Antigenen (*Schistosoma mansoni*, *Onchocerca volvulus*, *Dirofilaria imitis*, *Trichinella spiralis*, *Fasciola hepatica*, *Toxocara canis*, *Strongyloides ratti*, *Ascaris lumbricoides*, *Ascaris suum*) getestet. Vorbestehende Ergebnisse aus der Routinediagnostik wurden mit einbezogen. Als Kontrollen dienten die Seren von 80 gesunden Personen ohne Hinweise auf eine Wurmerkrankung in der Vorgeschichte und ohne einen vorherigen Aufenthalt in den Tropen oder Subtropen.

Die epidemiologischen Daten zeigen eine eindeutige Zuordnung von Schistosomiasis und Filariosen auf den afrikanischen Kontinent, während die Geohelminthiasen (Erkrankungen durch Helminthen, deren präadulte Stadien sich im Erdboden entwickeln und die eine reise- bzw. migrationsmedizinisch wichtige Bedeutung haben) von den Reiserückkehrern vorwiegend in Asien, vorzugsweise in Südostasien, akquiriert wurden. Die Migranten stammten hauptanteilig aus Afrika, es waren dennoch alle wesentlichen tropischen und subtropischen Gebiete vertreten.

Die Auswertung der klinischen Symptomatik zeigte ein klares Erscheinungsbild der Filariosen mit Hauterscheinungen und Juckreiz sowie die überdurchschnittlich häufige Angabe von Harnwegsbeschwerden bei Infektionen mit *Schistosoma haematobium*. Bei allen Geohelminthosen und Infektionen mit *Schistosoma mansoni* herrschte bei den Reiserückkehrern eine gastrointestinale Symptomatik vor, während die Migranten insgesamt mehr unspezifische Beschwerden aufwiesen. Circa ein Drittel der Patienten war asymptomatisch.

Die Sensitivität der Eosinophilie als indirekter Parameter lag in dieser Arbeit für Wurmerkrankungen im Allgemeinen bei 45%, variierte aber von Diagnose zu Diagnose erheblich, wobei kein signifikanter Unterschied zwischen Reiserückkehrern und Migranten zu finden war. Eine Hypereosinophilie fand sich überdurchschnittlich häufig bei Migranten mit Filariose und bei Reiserückkehrern mit Strongyloidiasis; die Patienten mit Askariasis und Trichuriasis zeigten dagegen kaum Abweichungen von der Kontrollgruppe.

Eine Gesamt-IgE-Erhöhung fand sich insgesamt bei 43% der Patienten, wobei es einen signifikanten Unterschied zwischen Reiserückkehrern (25%) und Migranten (75%) gab. Besonders hohe IgE-Serumspiegel konnten bei Migranten mit Schistosomiasis, Strongyloidiasis und Ankylostomiasis gefunden werden.

Davon abweichend waren allerdings die Resultate von Reiserückkehrern mit Mischinfektionen. Bei diesen Patienten konnte eine unerwartet häufige Gesamt-IgE-Erhöhung verzeichnet werden (75%).

Die serologischen Untersuchungen zeigten zumeist eine gute Sensitivität, aber erhebliche Kreuzreaktionen mit verwandten und nicht verwandten Wurmart, sodass eine Differenzierung nur für die Schistosomiasis und die Filariosen valide gewährleistet ist. Der im Rahmen dieser Arbeit entwickelte *Ascaris suum*-ELISA, ergab eine Sensitivität von 60% und eine Spezifität von 90% und hat in der Routinediagnostik eine gewisse Berechtigung, da der *Ascaris lumbricoides*-ELISA inakzeptable Ergebnisse erbrachte.

Zusammengefasst stellt die Eosinophilie einen wichtigen hinweisenden Parameter auf eine Wurminfektion dar, ist aber keine ausreichende Screeningmethode bei Rückkehr aus Endemiegebieten. Die serologischen Untersuchungen ergaben eine sinnvolle diagnostische Ergänzung bei der Schistosomiasis und den Filariosen. Eine Differenzierung der Geohelminthosen ist weiterhin nur durch direkte Nachweismethoden, wie z. B. dem Ei- bzw. Larvennachweis im Stuhl oder in einem Körpergewebe, verlässlich möglich.

7. LITERATURVERZEICHNIS

- 1 **Alcântara-Neves NM**, dos Santos AB, Mendonça LR, Figueiredo CA, Pontes-de-Carvalho L. An improved method to obtain antigen-excreting *Toxocara canis* larvae. *Exp Parasitol* **2008**; 119(3): 349–351.
- 2 **Aspöck H**. Wie viele Würmer hat der Mensch? *Helminthologische Fachgespräche* **2006**; 13-15.
- 3 **Auer H , Aspöck H**. Grundzüge der Diagnostik und Therapie parasitärer Infektionen und Infestationen in Mitteleuropa. *Denisia* 2002; 6: 75-95.
- 4 **Bethony J**, Brooker S, Albonico, Geiger SM, Loukas A, Diemert D, Hotez PJ. Soil-transmitted helminth infections: ascariasis, trichuriasis, and hookworm. *Lancet* **2006**; 367(9521): 1521–1532.
- 5 **Betts CJ, Else KJ**. Mast cells, eosinophils and antibody-mediated cellular cytotoxicity are not critical in resistance to *Trichuris muris*. *Parasite Immunol.* **1999**; 21(1): 45-52.
- 6 **Bezjak B**. Immunoglobulin studies in strongyloidiasis with special reference to raised serum IgE levels. Preliminary communication. *Am J Trop Med Hyg.* **1975**; 24(6 Pt 1): 945-948.
- 7 **Bierman WF, Wetsteyn JC, van Gool T**. Presentation and diagnosis of imported schistosomiasis: relevance of eosinophilia, microscopy for ova, and serology. *J Travel Med* **2005**; 12(1): 9-13.
- 8 **Blount D**, Hooi D, Feary J, Venn A, Telford G, Brown A, Britton J, Pritchard D. Immunologic profiles of persons recruited for a randomized, placebo-controlled clinical trial of hookworm infection. *Am J Trop Med Hyg.* **2009**; 81(5): 911-916.
- 9 **Boatin BA**, Toé L, Alley ES, Dembélé N, Weiss N, Dadzie KY. Diagnostics in onchocerciasis: future challenges. *Ann Trop Med Parasitol.* **1998**; 92 Suppl 1: 41-45.
- 10 **Boto WM**, D'Antonio R, Levy DA. Homologous and distinctive antigens of *Onchocerca volvulus* and *Dirofilaria immitis*: detection by an enzyme-linked immuno-inhibition assay. *J Immunol* **1984**; 133(2): 981-987.
- 11 **Bourke CD**, Maizels RM, Mutapi F. Acquired immune heterogeneity and its sources in human helminth infection. *Parasitology.* **2011**; 138(2): 139-159.
- 12 **Bregani ER**, Tantardini F, Rovellini A. *Mansonella perstans* filariasis. *Parassitologia.* **2007**; 49(1-2):23-26.
- 13 **Brooker S**, Bethony J., Hotez PJ. Human Hookworm Infection in the 21st Century. *Adv Parasitol* **2004**; 58: 197–288.
- 14 **Carnevale S**, Rodríguez MI, Santillán G, Labbé JH, Cabrera MG, Bellegarde EJ, Velásquez JN, Trgovcic JE, Guarnera EA. Immunodiagnosis of human fascioliasis by an enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) and a micro-ELISA. *Clin Diagn Lab Immunol* **2001**; 8(1): 174-177.

- 15 **Checkley AM**, Chiodini PL, Dockrell DH, Bates I, Thwaites GE, Booth HL, Brown M, Wright SG, Grant AD, Mabey DC, Whitty CJ, Sanderson F. Eosinophilia in returning travellers and migrants from the tropics: UK recommendations for investigation and initial management. *J Infect* **2010** Jan;60(1):1-20.
- 16 **Conway DJ**, Atkins NS, Lillywhite JE, Bailey JW, Robinson RD, Lindo JF, Bundy DA, Bianco AE. Immunodiagnosis of *Strongyloides stercoralis* infection: a method for increasing the specificity of the indirect ELISA. *Trans R Soc Trop Med Hyg* **1993**; 87(2): 173-176.
- 17 **Cooper PJ**, Alexander N, Moncayo AL, Benitez SM, Chico ME, Vaca MG, Griffin GE. Environmental determinants of total IgE among school children living in the rural Tropics: importance of geohelminth infections and effect of anthelmintic treatment. *BMC Immunol* **2008**; 9: 33.
- 18 **Correa-Oliveira R**, Dusse LM, Viana IR, Colley DG, Santos Carvalho O, Gazzinelli G. Human antibody responses against schistosomal antigens. I. Antibodies from patients with *Ancylostoma*, *Ascaris lumbricoides* or *Schistosoma mansoni* infections react with schistosome antigens. *Am J Trop Med Hyg* **1988**; 38(2): 348-355.
- 19 **Corrêa-Oliveira R**, Golgher DB, Oliveira GC, Carvalho OS, Massara CL, Caldas IR, Colley DG, Gazzinelli G. Infection with *Schistosoma mansoni* correlates with altered immune responses to *Ascaris lumbricoides* and hookworm. *Acta Trop* **2002**; 83(2): 123-132.
- 20 **Dafa'alla TH**, Ghalib HW, Abdelmageed A, Williams JF..The profile of IgG and IgG subclasses of onchocerciasis patients. *Clin Exp Immunol* **1992**; 88(2): 258-263.
- 21 **Deelder AM**, Kornelis D. Immunodiagnosis of recently acquired *Schistosoma mansoni* infection. A comparison of various immunological techniques. *Trop Geogr Med* **1981**; 33(1): 36-41.
- 22 **De-la-Rosa JL**, Alcantara P, Corera D. Investigation of cross-reactions against *Trichinella spiralis* antigens by enzyme-linked immunosorbent assay and enzyme-linked immunoelectrotransfer blot assay in patients with various diseases. *Clin Diagn Lab Immunol* **1995**; 2(1): 122-124.
- 23 **van Doorn HR**, Koelewijn R, Hofwegen H, Gilis H, Wetsteyn JC, Wismans PJ, Sarfati C, Vervoort T, van Gool T. Use of enzyme-linked immunosorbent assay and dipstick assay for detection of *Strongyloides stercoralis* infection in humans. *J Clin Microbiol*. **2007**; 45(2): 438-442.
- 24 **Dunn A**, Keymer A. Factors affecting the reliability of the McMaster technique. *J Helminthol*. **1986**; 60(4): 260-262.
- 25 **Felgner P**. Stepless antibody determination with the stick-ELISA technique. Results expressed as multiple of normal activity (MONA). *Zentralbl Bakteriol Orig A*. **1978**; 242: 100-105.
- 26 **Gam AA**, Neva FA, Krotoski WA. Comparative sensitivity and specificity of ELISA and IHA for serodiagnosis of strongyloidiasis with larval antigens. *Am J Trop Med Hyg*. **1987**; 37(1): 157-161.

- 27 **Gekeler F**, Eichenlaub S, Mendoza EG, Sotelo J, Hoelscher M, Löscher T. Sensitivity and specificity of ELISA and immunoblot for diagnosing neurocysticercosis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. **2002**; 21: 227-229.
- 28 **Geiger SM**, Massara CL, Bethony J, Soboslay PT, Carvalho OS, Corrêa-Oliveira R. Cellular responses and cytokine profiles in *Ascaris lumbricoides* and *Trichuris trichiura* infected patients. *Parasite Immunol*. **2002**; 24(11-12): 499-509.
- 29 **Geltman PL**, Cochran J, Hedgcock C. Intestinal parasites among African refugees resettled in Massachusetts and the impact of an overseas pre-departure treatment program. *Am J Trop Med Hyg*. **2003**; 69(6): 657-662.
- 30 **Geisslreiter MC**. Verbesserung der Immundiagnostik bei der Trichinose
Dissertationsarbeit. Ludwig-Maximilians-Universität München. **2002**; 1-50.
- 31 **Geursen G**. Medikamente für den Menschen. European Federation of Pharmaeutical Industries and Assotiations. Heidelberg **2008**; 12-13.
- 32 **Hagel I**, Lynch NR, Di Prisco MC, Sanchez J, Pérez M. Nutritional status and the IgE response against *Ascaris lumbricoides* in children from a tropical slum. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. **1995**; 89(5): 562-565.
- 33 **Harries AD**, Fryatt R, Bhattarria D. Schistosomiasis in expatriates returning to Britain from the tropics: a controlled study. *Lancet* **1986**; 1(8472): 86-88.
- 34 **Haswell-Elkins MR**, Leonard H, Kennedy MW, Elkins DB, Maizels RM. Immunoepidemiology of *Ascaris lumbricoides*: relationships between antibody specificities, exposure and infection in a human community. *Parasitology* **1992**; 104(Pt1): 153-159.
- 35 **Hotez P J**, Bundy DAP, Beegle K, Brooker S, Drake L, de Silva N, Montresor A, Engels D, Matthew Jukes, Lester Chitsulo, Jeffrey Chow, Ramanan Laxminarayan, Catherine Michaud, Jeff Bethony, Rodrigo Correa-Oliveira, Xiao Shuhua, Alan Fenwick, and Lorenzo Savioli. Helminth Infections: Soil-transmitted Helminth Infections and Schistosomiasis. In: *Disease Control Priorities in Developing Countries*, 2nd edition: Washington (DC) **2006**: Chapter 24.
- 36 **Hotez PJ**, Molyneux DH, Fenwick A, Kumaresan J, Sachs SE, Sachs JD, Savioli L. Control of neglected tropical diseases. *N Engl J Med*. **2007**; 357(10): 1018-1027.
- 37 **Hotez PJ**, Brooker S, Bethony JM, Bottazzi ME, Loukas A, Xiao S. Hookworm infection. *N Engl J Med*. **2004**; 351(8): 799-807.
- 38 **Ishida MM**, Rubinsky-Elefant G, Ferreira AW, Hoshino-Shimizu S, Vaz AJ. Helminth antigens (*Taenia solium*, *Taenia crassiceps*, *Toxocara canis*, *Schistosoma mansoni* and *Echinococcus granulosus*) and cross-reactivities in human infections and immunized animals. *Acta Trop*. **2003**; 89(1): 73-84.
- 39 **Jelinek T**, Nothdurft HD, Löscher T. Schistosomiasis in Travelers and Expatriates. *J Travel Med*. **1996**; 3(3): 160-164.

- 40 **Kale OO**, Bammeke AO, Ayeni O. An evaluation of skin snip techniques used in the quantitative assessment of microfilarial densities of *Onchocerca volvulus*. *Bull World Health Organ*. **1974**; 51(5): 547-9.
- 41 **Kasper DL**, Braunwald E, Fauci A, Hauser S, Longo D, Jameson J. *Harrisons Principles of Internal Medicine*, 16 ed. McGraw-Hill, Medical Publishing Division, New York **2005**; Table A2.
- 42 **Kennedy MW**, Qureshi F, Haswell-Elkins M, Elkins DB. Homology and heterology between the secreted antigens of the parasitic larval stages of *Ascaris lumbricoides* and *Ascaris suum*. *Clin Exp Immunol*. **1987**; 67(1): 20-30.
- 43 **King EM**, Kim HT, Dang NT, Michael E, Drake L, Needham C, Haque R, Bundy DA, Webster JP. Immuno-epidemiology of *Ascaris lumbricoides* infection in a high transmission community: antibody responses and their impact on current and future infection intensity. *Parasite Immunol*. **2005**; 27(3): 89-96.
- 44 **Kongs A**, Marks G, Verlé P, Van der Stuyft P. The unreliability of the Kato-Katz technique limits its usefulness for evaluating *S. mansoni* infections. *Trop Med Int Health*. **2001**; 6(3): 163-169.
- 45 **Kramme S**, Marti H, Genton B, Hatz C. How can serology contribute to the diagnosis of parasitic diseases? *Rev Med Suisse*. **2011**; 7: 995-996.
- 46 **Leder K**, Weller PF. Eosinophilia and helminthic infections. *Baillieres Best Pract Res Clin Haematol*. **2000**; 13(2): 301-317.
- 47 **Löscher T**, Burchard GD (Hrsg.): *Tropenmedizin in Klinik und Praxis*, Thieme, Stuttgart **2010**.
- 48 **Löscher T**. Fortschritte in der Immundiagnostik und Chemotherapie der Wurminfektionen. In: *Der Internist* **1983**; 24(11): 610-618.
- 49 **Löscher T**, Saathoff E. Eosinophilia during intestinal infection. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. **2008**; 22(3): 511-536.
- 50 **Luo J**, Xu J, Zhang Y, Shan H, Zhang S, Zhang M, Tu X, Ji M, Chen F, Knopf PM, Kurtis J, Wu G, Wu HW. I-STOD: a new standardization method for analysing indirect-ELISA results of a schistosomiasis field study. *Parasitology*. **2008**; 135(4): 453-465.
- 51 **Lynch NR**, Hagel IA, Palenque ME, Di Prisco MC, Escudero JE, Corao LA, Sandia JA, Ferreira LJ, Botto C, Perez M, Le Souef PN. Relationship between helminthic infection and IgE response in atopic and nonatopic children in a tropical environment. *J Allergy Clin Immunol*. **1998**; 101(2 Pt 1): 217-221.
- 52 **Mahannop P**, Setasuban P, Morakote N, Tapchaisri P, Chaicumpa W. Immunodiagnosis of human trichinellosis and identification of specific antigen for *Trichinella spiralis*. *Int J Parasitol*. **1995**; 25(1): 87-94.
- 53 **Małafiej E**, Spiewak E. Serological investigation in children infected with *Ascaris lumbricoides*. *Wiad Parazytol*. **2001**; 47(4): 585-590.

- 54 **McSorley HJ**, Loukas A. The immunology of human hookworm infections. *Parasite Immunol.* **2010**; 32(8): 549-559.
- 55 **Mehlhorn H**, Eichenlaub D, Löscher T. Diagnostik und Therapie der Parasitosen des Menschen (2. Auflage). Fischer-Verlag Frankfurt **1995**.
- 56 **Mehlhorn H**, Piekarski G. Grundriss der Parasitenkunde (6. Auflage). Fischer-Verlag, Frankfurt **2002**.
- 57 **Meltzer E**, Percik R, Shatzkes J, Sidi Y, Schwartz E. Eosinophilia among returning travelers: a practical approach. *Am J Trop Med Hyg.* **2008**; 78(5): 702-709.
- 58 **Montgomery ND**, Dunphy CH, Mooberry M, Laramore A, Foster MC, Park SI, Fedoriw YD. Diagnostic complexities of eosinophilia. *Arch Pathol Lab Med.* **2013**; 137(2):259-69.
- 59 **Muennig P**, Pallin D, Sell RL, Chan MS. The cost effectiveness of strategies for the treatment of intestinal parasites in immigrants. *N Engl J Med.* **1999**; 340(10): 773-779.
- 60 **Nagaraj S**, Raghavan R, Macaden R, Kurpad AV. Intestinal parasitic infection and total serum IgG in asymptomatic adult males in an urban slum and efficacy of antiparasitic therapy. *Indian J Med Microbiol.* **2004**; 22(1): 54-56.
- 61 **Nahmias J**, Greenberg Z, Djerrasi L, Giladi L. Mass treatment of intestinal parasites among Ethiopian immigrants. *Isr J Med Sci.* **1991**; 27(5): 278-283.
- 62 <http://www.novatec-id.com/products/infectious-diseases/worms/ascaris-lumbricoides/>
- 63 **Nuesch R**, Zimmerli L, Stockli R, Gyr N, Christoph Hatz FR. Imported strongyloidosis: a longitudinal analysis of 31 cases. *J Travel Med.* **2005**; 12(2): 80-84.
- 64 **Ohnishi ST**, Barr JK. A simplified method of quantitating protein using the biuret and phenol reagents. *Anal Biochem.* **1978**; 86(1):193-200.
- 65 **Ottesen EA**. Immunopathology of lymphatic filariasis in man. *Springer Seminars in Immunopathology* **1980**; Volume 2, Number 4, 373-385.
- 66 **Pinot de Moira A**, Fulford AJ, Kabatereine NB, Ouma JH, Booth M, Dunne DW. Analysis of complex patterns of human exposure and immunity to Schistosomiasis mansoni: the influence of age, sex, ethnicity and IgE. *PLoS Negl Trop Dis.* **2010**; 4(9):820.
- 67 **Parija SC**, Bhattacharya S, Padhan P, Shivaprakash MR. Evaluation of formalin-acetone sedimentation in the concentration of stool for intestinal parasites. *Trop Doct.* **2003**; 33(3): 163-164.
- 68 **Rivera Marrero CA**, Santiago N, Hillyer GV. Evaluation of immunodiagnostic antigens in the excretory-secretory products of *Fasciola hepatica*. *J Parasitol.* **1988**; 74(4):646-652.
- 69 **Rodero M**, Chivato T, Muro A, Cuéllar C. Enzyme-linked immunosorbent assay and Western blot antibody determination in sera from patients diagnosed with different helminthic infections with *Anisakis simplex* antigen purified by affinity chromatography. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* **2005**; 100(3): 293-301.

- 70 **Roepstorff A.** Natural *Ascaris suum* infections in swine diagnosed by coprological and serological (ELISA) methods. *Parasitol Res.* **1998**; 84(7): 537-543.
- 71 **Rothenberg ME.** Eosinophilia. *N Engl J Med.* **1998**; 338(22): 1592-600.
- 72 **Sahu BR,** Mohanty MC, Sahoo PK, Satapathy AK, Ravindran B. Protective immunity in human filariasis: a role for parasite-specific IgA responses. *J Infect Dis.* **2008**; 198(3): 434-443.
- 73 **Salih SY,** Bartlett A, Voller A. Detection of antibodies by enzyme-immunoassay in human schistosoma mansoni infections: a clinical and chemotherapeutic study. *Tropenmed Parasitol.* **1978**; 29(4): 409-412.
- 74 **Santos FL,** Cerqueira EJ, Soares NM. Comparison of the thick smear and Kato-Katz techniques for diagnosis of intestinal helminth infections. *Rev Soc Bras Med Trop.* **2005**; 38(2): 196-198.
- 75 **de Savigny DH,** Voller A, Woodruff AW. Toxocariasis: serological diagnosis by enzyme immunoassay. *J Clin Pathol.* **1979**; 32(3): 284-288.
- 76 **Schulte C,** Krebs B, Jelinek T, Nothdurft HD, von Sonnenburg F, Löscher T. Diagnostic significance of blood eosinophilia in returning travelers. *Clin Infect Dis.* **2002**; 34(3): 407-4011.
- 77 **Schulz-Key H,** Albiez EJ, Büttner DW. Isolation of living adult *Onchocerca volvulus* from nodules. *Tropenmed Parasitol.* **1977**; 28(4): 428-430.
- 78 **de Silva NR,** Brooker S, Hotez PJ, Montresor A, Engels D, Savioli L. Soil-transmitted helminth infections: updating the global picture. *Trends Parasitol.* **2003**; 19(12): 547-551.
- 79 **Speiser F,** Weiss N. Comparative evaluation of 7 helminth antigens in the enzyme-linked immunosorbent assay (E.L.I.S.A.). *Experientia.* **1979**; 35(11): 1512-1514.
- 80 **Spira AM.** Assessment of travellers who return home ill. *Lancet.* **2003**; 361(9367): 1459-69.
- 81 **Stephenson LS,** Holland CV, Cooper ES. The public health significance of *Trichuris trichiura*. *Parasitology.* **2000**; 121 Suppl: 73-95.
- 82 **Stothard JR,** Pleasant J, Oguttu D, Adriko M, Galimaka R, Ruggiana A, Kazibwe F, Kabatereine NB. *Strongyloides stercoralis*: a field-based survey of mothers and their preschool children using ELISA, Baermann and Koga plate methods reveals low endemicity in western Uganda. *J Helminthol.* **2008**; 82(3): 263-269.
- 83 **Stromberg BE,** Khoury PB, Soulsby EJ. Development of larvae of *Ascaris suum* from the third to the fourth stage in a chemically defined medium. *Int J Parasitol.* **1977**; 7(2): 149L.
- 84 **Sykes AM,** McCarthy JS. A coproantigen diagnostic test for *Strongyloides* infection. *PLoS Negl Trop Dis.* **2011**; 5(2): 955.

- 85 **Takougang I**, Meremikwu M, Wandji S, Yenshu EV, Aripko B, Lamle SB, Eka BL, Enyong P, Meli J, Kale O, Remme JH. Rapid assessment method for prevalence and intensity of *Loa loa* infection. *Bull World Health Organ.* **2002**; 80(11): 852-853.
- 86 **Taniuchi M**, Verweij JJ, Noor Z, Sobuz SU, Lieshout L, Petri WA Jr, Haque R, Houpt ER. High throughput multiplex PCR and probe-based detection with Luminex beads for seven intestinal parasites. *Am J Trop Med Hyg.* **2011**; 84(2): 332-337.
- 87 **Taylor DN**, Connor BA, Shlim DR. Chronic diarrhea in the returned traveler. *Med Clin North Am.* **1999**; 83(4): 1033-1052.
- 88 **Turner KJ**, Feddema L, Quinn EH. Non-specific potentiation of IgE by parasitic infections in man. *Int Arch Allergy Appl Immunol.* **1979**; 58(2): 232-236.
- 89 **Udall DN**. Recent updates on onchocerciasis: diagnosis and treatment. *Clin Infect Dis.* **2007**; 44(1): 53-60.
- 90 **Verweij JJ**, Canales M, Polman K, Ziem J, Brien EA, Polderman AM, van Lieshout L. Molecular diagnosis of *Strongyloides stercoralis* in faecal samples using real-time PCR. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* **2009**; 103(4): 342-346.
- 91 **Wachinger W**. Diagnostischer Wert der spezifischen IgG4-Antikörperbestimmung bei der Toxocariasis. *Dissertationsarbeit. Ludwig-Maximilians-Universität München.* **2002**; 1-65.
- 92 **Walther M**, Muller R. Diagnosis of human filariases (except onchocerciasis). *Adv Parasitol.* **2003**; 53: 149-93.
- 93 **Weil GJ**, Ogunrinade AF, Chandrashekar R, Kale OO. IgG4 subclass antibody serology for onchocerciasis. *J Infect Dis.* **1990**; 161(3): 549-554.
- 94 **Weller PF**. Eosinophilia in travelers. *Med Clin North Am.* **1992**; 76(6):1413-32.
- 95 **Whitty CJ**, Carroll B, Armstrong M, Dow C, Snashall D, Marshall T, Chiodini PL. Utility of history, examination and laboratory tests in screening those returning to Europe from the tropics for parasitic infection. *Trop Med Int Health.* **2000**; 5(11): 818-823.
- 96 **WHO (World Health Organisation)**. Soil-transmitted helminthiasis: estimates of the number of children needing preventive chemotherapy and number treated, 2009. *Weekly Epidemiological Record N°25.* **2011**; 86: 257–268.
- 97 **WHO (World Health Organisation)**. Schistosomiasis. Fact sheet N°115 January **2012**.
- 98 **WHO (World Health Organisation)**. Lymphatic Filariasis. Fact Sheet No. 102 Rev. September **2000**.
- 99 <http://www.pharmazie.com/graphic/A/84/1-20484.pdf>, Fachinformation Eskazole, Glaxo Smith Klein, Stand August **2010**.

8. ABKÜRZUNGEN

AB	Atemwegsbeschwerden
AFR	Sub-Saharan Africa
Ag	Antigen
Ak	Antikörper
AKE	Antikörpereinheiten
AL	<i>Ascaris lumbricoides</i>
AS	<i>Ascaris suum</i>
BSA	Bovine Serum Albumin
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
CO	Controls (Negativkontrollen)
CPA	Centrally Planned Asia and China
dest.	destillata
d. h.	das heißt
DI	<i>Dirofilaria immitis</i>
ELISA	Enzyme-Linked-Immunsorbent-Assay
EEU	Central and Eastern Europe
F	Fieber
Fa.	Firma
FH	<i>Fasciola hepatica</i>
Fil_im	<i>Dirofilaria immitis</i> -ELISA
FSU	Former Soviet Union
GI	Gastrointestinale Beschwerden
HB	Harnwegsbeschwerden
HE	Hauterscheinungen
IHA	Indirect-Haemagglutination-Assay
IFAT	Immuno-Fluorescence-Antibody-Test

Ig	Immunglobulin
IL	Interleukin
IM	Immigrants
JR	Juckreiz
LAM	Latin America
MEA	Middle East and South Africa
MEIA	Mikropartikel-Enzym-Immuno-Assay
MIFC	Merthiolate-Iodine-Formaldehyde-Concentration
Mio.	Millionen
NAM	North America
NEJM	New England Journal of Medicine
OECD	Organisation for Economic Co-operation and Development
Oncho_new	Onchozerkose-Ig4G-ELISA
Oncho_old	Onchozerkose-IgG-ELISA
OV	<i>Onchocerca volvulus</i>
PAO	Pacific OECD
PAS	Other Pacific Asia
PBS	Phosphate Buffered Saline
PCR	Polymerase Chain Reaction
SAS	South Asia
SH	<i>Schistosoma haematobium</i>
SM	<i>Schistonoma mansoni</i>
SR	<i>Strongyloides ratti</i>
SS	<i>Strongyloides stercoralis</i>
ssp.	<i>subspezies</i>
STH	Soil Transmittet Helminths
TC	<i>Toxocara canis</i>
TS	<i>Trichinella spiralis</i>

TR	Traveler (Reiserückkehrer)
UB	Unspezifische Beschwerden
vergl.	vergleiche
vs.	Versus
WEU	Western Europe
WHO	World Health Organisation (Weltgesundheitsorganisation)

9. DANKSAGUNG

Ich möchte mich zu allererst bei Herrn Professor Dr. med. Thomas Löscher, dem Leiter der Abteilung für Infektions- und Tropenmedizin der LMU-München, dafür bedanken, dass er mir das Dissertationsthema angeboten und überlassen hat.

Herrn Professor Dr. med. Hans Dieter Nothdurft danke ich besonders herzlich für die hervorragende Betreuung und seine kontinuierliche Diskussions- und Hilfsbereitschaft. Auch für die mühevollen Arbeit des Korrekturlesens möchte ich mich herzlich bedanken.

Herrn PD Dr. med. Karl-Heinz Herbinger danke ich in besonderem Maße für das wissenschaftliche Engagement und die geduldige Unterstützung, die erheblich zum Zustandekommen dieser Arbeit beigetragen haben.

Auch an Frau Prof. Dr. med. Gisela Bretzel ein herzliches Dankeschön für die wissenschaftlichen Anstöße bei der Strukturierung der Arbeit.

Besonderen Dank an die gesamte Laborbelegschaft der Abteilung für Infektions- und Tropenmedizin für die freundschaftliche Arbeitsatmosphäre, viele wertvolle Anregungen, unermüdliche Unterstützung und stete Hilfsbereitschaft, die wesentlich zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben. Vor allem Frau Erna Fleischmann, Frau Christine Weber und Frau Esther Heinzmann, ohne deren praktischen Rat und Tat ein Gelingen der Arbeit nicht vorstellbar gewesen wäre, danke ich von ganzem Herzen.

Ergänzend ein herzliches Dankeschön an die Familie Schunk sowie an Prof. Hubertus Büschel für Lektorat und unermüdliche Unterstützung insbesondere bei der formalen Überarbeitung der ursprünglichen Version.

Abschließend ein ganz besonderes Dankeschön an meine Familie. An meinen Mann für die liebevolle Unterstützung, an meine Kinder für geduldige Genügsamkeit und zuletzt an meine Großmutter, ohne deren langmütige Beharrlichkeit diese Arbeit nicht entstanden wäre.

Vielen Dank!

10. ANHANG

10.1. Ethikvotum

Ethikkommission der Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians Universität
Vorsitzender: Prof. Dr. Gustav Paumgartner

Klinikum der Universität München – Großhadern
Marchioninstr. 15 81377 München

Herren
Prof. Dr. Th. Löscher
Med. Poliklinik
Abt. f. Infektions- und Tropenmedizin
Leopoldstr. 3
80802 München

Ludwig-Maximilians-Universität München
Marchioninstr. 15
81377 München
Tel: (089) 7095 4609
Fax: (089) 7095 7609
e-mail: Ethikkommission@med2.med.uni-muenchen.de
26.11.2004

Sehr geehrter Herr Kollege Löscher,

besten Dank für Ihre Anfrage vom 29.10.2004 mit der beigefügten
Patienteninformation betreffend eine Datenbank in der Abteilung für Infektions- und
Tropenmedizin.

Die Aufklärung enthält eine Unstimmigkeit, die beseitigt werden muss. Es heißt dort
"Sämtliche Proben werden unter Aufsicht eines Datenschutzbeauftragten
pseudonymisiert, dies heißt: mit einer anonymen Nummer versehen, so dass eine
Rückverfolgung zu den persönlichen Daten nicht mehr möglich ist." Bei einer
Pseudonymisierung, d. h. Verschlüsselung mit Hilfe eines Codes, ist die
Rückverfolgung zu den persönlichen Daten gegeben. Die Ethikkommission vertritt die
Meinung, dass in diesem Falle eine irreversible Anonymisierung vorgenommen werden
muss, d. h. dass die Proben (zusammen mit einem von Ihnen darzulegenden minimalen
Datensatz ohne Personenbezug) abgelegt werden, so dass keine Rückverfolgung zum
Patienten mehr möglich ist. Im Datensatz dürfen das Geburtsjahr und das Geschlecht,
aber keine Initialen oder sonstigen auf die Person weisenden Merkmale enthalten sein.

In der Aufklärung sollten die "Entwicklung- und Forschungszwecke" insofern
eingegrenzt werden, als man von "Entwicklung- und Forschungszwecke auf dem
Gebiete der Infektions- und Tropenmedizin" sprechen könnte.

Mit freundlichen Grüßen



Prof. Dr. G. Paumgartner
Vorsitzender der Ethikkommission

10.2. Einverständniserklärung



ABTEILUNG FÜR
INFEKTIONS- UND TROPENMEDIZIN
MEDIZINISCHE POLIKLINIK INNENSTADT
LEITER: PROF. DR. MED. TH. LÖSCHER



Abt. f. Infektions- und Tropenmedizin, Leopoldstr. 5, D-80802 München

Telefon +49 (0)89 2180-3517
Telefax +49 (0)89 336112
tropinst@lrz.uni-muenchen.de

www.tropinst.med.uni-muenchen.de

Postanschrift:
Leopoldstr. 5
D-80802 München

Liebe Patientin,
lieber Patient,

für die Bekämpfung von Infektions- und Tropenkrankheiten ist es erforderlich neue und bessere Methoden für Diagnose und Behandlung zu entwickeln. Da von diesen Krankheiten weltweit vorwiegend Menschen in Entwicklungsländern betroffen sind, wird hier kaum Forschung und Entwicklung von der Industrie betrieben, sondern fast nur von öffentlichen Einrichtungen wie z.B. unserer Abteilung.

Sie können hierzu einen wertvollen Beitrag leisten, wenn Sie Ihr ausdrückliches Einverständnis geben, dass Untersuchungsmaterial welches im Rahmen der bei Ihnen erforderlichen ärztlichen Behandlung gewonnen wird, gegebenenfalls auch für derartige Entwicklungs- und Forschungszwecke auf dem Gebiet der Infektions- und Tropenmedizin verwendet werden darf.

Hierzu würden Reste von Untersuchungsproben aufbewahrt (in der Regel tiefgefroren), die ansonsten nach Abschluss der Behandlung entsorgt werden. Sämtliche Proben werden unter Aufsicht eines Datenschutzbeauftragten ~~pseudonymisiert~~, das heißt mit einer anonymen Nummer versehen, so dass eine Rückverfolgung zu Ihren persönlichen Daten nicht mehr möglich ist. Die Proben werden dann mit einem minimalen Datensatz (Geburtsjahr, Geschlecht, Leitbefunde, Diagnose und etwaige Auslandsaufenthalte) abgelegt. Damit ist jegliche Verletzung der ärztlichen Schweigepflicht oder etwa eine Weitergabe an Kostenträger, Krankenkassen, Versicherungsträger oder sonstige Dritte ausgeschlossen.

Wenn Sie nicht mit einer anonymisierten Aufbewahrung Ihrer Untersuchungsproben für eventuelle spätere Forschungszwecke auf dem Gebiet der Infektions- und Tropenmedizin einverstanden sind, entstehen Ihnen hieraus keinerlei Nachteile. Die Behandlung in der Abteilung erfolgt vollständig unabhängig von Ihrer Entscheidung.

Hiermit erkläre ich, dass ich mit einer anonymisierten Aufbewahrung meiner Untersuchungsproben durch die Abteilung für Infektions- und Tropenmedizin der LMU für eventuelle Entwicklung- und Forschungszwecke

- ☐ einverstanden bin (bitte zutreffendes ankreuzen),
- ☐ nicht einverstanden bin (bitte zutreffendes ankreuzen).

** Anonymisiert*

Datum: _____ Unterschrift: _____
(Der Wortlaut dieser Erklärung wurde von der Ethikkommission des Klinikums der Universität München genehmigt)

Das Klinikum der Universität München ist eine Anstalt des öffentlichen Rechts
Leiter der Abteilung: Prof. Dr. med. Th. Löschner

öffentl. Verkehr: U3, U6
bis Haltestelle Universität
oder Giselstraße

10.3. Eidesstattliche Versicherung

Eidesstattliche Versicherung

Perona, Pamela

Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt,

dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

*Stellenwert epidemiologischer, klinischer und
labor diagnostischer Parameter bei der Diagnose
importierter Helminthiasen*

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und
alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als
solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle
einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in
ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades
eingereicht wurde.

Coburg, 30.06.2015

Ort, Datum

— Unterschrift Doktorandin/Doktorand